

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 116

TITRE DE LA THÈSE

LE TRAITEMENT DIURÉTIQUE
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE
PAR L'ASSOCIATION
ALDACTONE MICRONISÉE-BENZTHIAZIDE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 29 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marc LIEUX

né le 20 Novembre 1937

à PANISSIÈRES (Loire)

LE TRAITEMENT DURATIF
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE
PAR L'ASSOCIATION
ALIACTONE MICROGELLE-SYNTHÉLIZIDE

Le Syndicat national de Pharmaciens et de Pharmaciennes de France
a autorisé la publication de ce livre et a recommandé son utilisation
pour l'enseignement de la pharmacologie et de la thérapeutique.

PARIS, 1977
121, rue de la Harpe, 75005 Paris
121, rue de la Harpe, 75005 Paris

Année 1965 - N° 116

TITRE DE LA THÈSE

LE TRAITEMENT DIURÉTIQUE
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE
PAR L'ASSOCIATION
ALDACTONE MICRONISÉE-BENZTHIAZIDE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 29 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marc LIEUX

né le 20 Novembre 1937

à PANISSIÈRES (Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0025

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l' Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l' Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON .

PROFESSEURS

MM.

CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-larungologie et d'audio-pho- nologie

MM. PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er Age
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique gynécologique
X.....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

MM.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLJERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARTIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM.

CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GOLIN	Médecine légale

MATRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse

Président : M. le Professeur A. GONTIN

Assesseurs : MM. le Professeur G. DESPIERRES
le Professeur agrégé J. NORMAND
le Professeur agrégé J. P. DELAHAYE

Je dédie ce travail

A MA MERE

A MA FIANCEE ET A TOUS LES SIENS

A MES SOEURS ET MES BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A.GONIN

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse , après avoir bien voulu nous accueillir il y a un an dans son service pour nous initier à la cardiologie. Nous avons tiré le plus grand profit de ce stage, et nous le prions de voir en ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur G. DESPIERRES
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur de faire partie de son service l'an dernier au cours d'un remplacement , hélas trop bref , mais dont nous avons gardé un souvenir précieux tant pour l'accueil que nous y avons trouvé que pour l'enseignement que nous y avons reçu. Nous le remercions vivement d' avoir accepté de nous juger ici.

Monsieur le Professeur agrégé J. NORMAND
Médecin des Hôpitaux

Bien que nous n'ayons pas eu la chance d'être son élève, il nous a reçu avec bienveillance lorsque nous lui avons demandé de juger notre thèse.

Nous l'en remercions très respectueusement et le prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur agrégé J.P. DELAHAYE

Médecin des Hôpitaux

C'est à lui que nous devons le sujet et la réalisation de cette thèse dont la rédaction n'a été possible que grâce à ses conseils attentifs et toujours accompagnés de la plus grande compréhension. Nous l'en remercions très sincèrement.

Nous espérons ne pas trop le décevoir, sur un problème qui lui tient particulièrement à coeur et qui dépassait de très loin nos compétences.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le Professeur agrégé M. PLAUCHU

Externat:

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM (in memoriam)

Monsieur le Professeur L. PAUFIQUE

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur P. GUINET

Monsieur le Professeur P. MICHAUD

A Monsieur le Docteur L. OLIVIER

A Madame le Docteur D. IMBERT

Nous leur exprimons notre profond respect
et notre gratitude pour les nombreux documents
qu'ils ont bien voulu communiquer si
gentillement et qui ont permis la rédaction
de cette thèse.

Nous remercions les Laboratoires BYLA pour toute la part qu'ils
ont prise à notre travail.

Ce travail est tout particulièrement dédié

A Monsieur le Professeur KEHL (in memorian)

et

A Monsieur le Professeur L. DUMONT

Il sait combien nous aurions aimé concilier les nouvelles fonctions qu'il nous a confiées dans son laboratoire avec le sujet de cette thèse. Mais celle-ci était trop avancée pour en modifier le déroulement. Qu'il soit assuré de notre dévouement et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé C. GIROD

A Monsieur le Docteur L.C. CZYBA

Au Docteur P. DUBOIS et au Docteur G. MOULIN

A tout le personnel du LABORATOIRE D'HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE de la Faculté.

I N T R O D U C T I O N

Le traitement de l'hypertension artérielle n'est encore , à l'heure actuelle, que très rarement un traitement étiologique car le nombre est restreint des hypertensions symptomatiques d'une cause curable, ou révélées à la phase de réelle curabilité de leur étiologie.

Cependant nos connaissances concernant la pathogénie de la maladie hypertensive "essentielle" ont récemment beaucoup progressé, en particulier grâce à la découverte du rôle joué à son origine par

- le couple rénine - angiotensine - aldostérone
- et le phénomène de "dyssodie" cellulaire observé chez l'hypertendu.

Parallèlement les possibilités offertes à la thérapeutique ont considérablement augmenté. Naguère encore purement symptomatique et visant au seul abaissement du chiffre tensionnel, le traitement s'oriente aujourd'hui vers l'exploitation rationnelle des données de l'expérimentation animale et humaine concernant le rôle pathogénique de cette dyssodie cellulaire et du couple rénine - angiotensine. Les diurétiques sulfamidés ,

utilisés depuis 7 ans dans l'hypertension, ayant fait la preuve de leur efficacité, l'idée vient logiquement de leur adjoindre une médication visant à lutter aussi contre l'hyper-aldostéronisme.

C'est pourquoi nous avons entrepris de traiter par une association comportant 25 mg d'Aldactone micronisée et 15 mg de Benzthiazide (°), trente sept malades hypertendus, hospitalisés ou consultants, du service de cardiologie du Professeur GONIN et du Professeur agrégé J.P.DELAHAYE.

(°): Produit commercialisé sous le nom d' ALDACTAZINE par les laboratoires BYLA.

P L A N

C H A P I T R E I

Bref rappel historique de nos connaissances sur l'hypertension et les moyens de la traiter.

C H A P I T R E II

Justification physio-pathologique du traitement par une association médicamenteuse de spirolactone et de diurétique thiazique.

A - Les faits pathogéniques expérimentaux

- I - Le Sel et l'hypertension : donnée cliniques et expérimentation animale
- II - Notion de "réactivité cellulaire vasculaire"
- III - L'hyperaldostéronisme et le rôle du couple rénine-angiotensine.

B - Les hypertensions expérimentales

- I°) par surcharge sodée
- 2°) par ischémie rénale
- 3°) par surcharge en hormones minéralocorticoïdes

C - Conclusions sur la pathogénie possible de l'hypertension artérielle essentielle.

C H A P I T R E I I I

-

Le médicament et son mode d'action

I - Généralités - Données cliniques et thérapeutiques

II - Le Benzthiazide, son mode d'action

III - L'Aldactone, son mode d'action.

C H A P I T R E I V

-

Notre expérimentation.

I - Matériel et Protocole d'étude

II - Résultats et discussions

III - Les Observations

IV - Conclusions

C H A P I T R E I

-

H I S T O R I Q U E

Les recherches scientifiques sur l'hypertension artérielle ont débuté en 1800 avec la construction du premier sphygmomanomètre par RIVA-ROCCI à Turin. Dès lors, les études se sont multipliées et on est arrivé à un certain éclaircissement des facteurs donnant lieu à l'élévation de la tension artérielle. Dès 1900 de nombreux travaux cliniques aboutissent à la description d'hypertensions manifestement secondaires à une étiologie rénale, endocrinienne ou nerveuse, et à celle de l'hypertension solitaire à caractère familial, propre à l'espèce humaine, et de loin la plus fréquente puisqu'elle représente 80% des cas. C'est cette dernière qui a posé et pose encore les problèmes thérapeutiques les plus délicats, et l'on peut schématiser ainsi son histoire thérapeutique :

- AMBARD et BEAUJARD, en 1904, signalent dans leur publication que " tout individu capable de faire de la rétention chlorurée est, par le fait même, apte à faire de l'hypertension artérielle" . Ils précisent dès lors l'importance du régime "déchloruré" (parce qu'ils incriminent non l'ion sodium mais l'ion chlore).

- De puis cette publication de nombreux faits cliniques et expérimentaux précisent les rapports existant entre l'hypertension et le métabolisme de l'eau et du sodium. On parlera dès lors de régime "désodé" .

-KEMPNER , en 1944, introduit son régime au riz et explique son action par sa faible teneur en protéines. Dès l'année suivante, GROLLMAN et ses collaborateurs mettent l'accent sur l'importance de la restriction sodée puisque, expérimentalement aussi bien que cliniquement, ils observaient que l'effet du régime de KEMPNER était partagé par tous les régimes désodés; rapidement alors cette notion allait s'implanter. Mais la poursuite d'un tel régime au long cours n'est pas sans inconvénients du fait des troubles digestifs et de l'anorexie qu'il entraîne.

- A la restriction sodée, et pour en diminuer la rigueur, l'idée vint tout naturellement d'adjoindre des médications entraînant une déplétion du sodium : les diurétiques mercuriels ont été employés, mais pour maintenir une déplétion sodique utile, il fallait pratiquer une injection quotidienne et du fait de la toxicité du produit une telle administration au long cours s'avère impossible : en fait, jusqu'à ces dernières années, l'arsenal thérapeutique de l'hypertension artérielle manquait de diurétiques à la fois efficaces, peu toxiques, et susceptibles d'être administrés de façon prolongée et continue par voie buccale.

- La synthèse du chlorthiazide en 1956 semble avoir donné une solution à ce problème. Dès l'introduction des salidiurétiques en thérapeutique par NOVELLO et SPRAGUE, en 1957, WILKINS montre leur intérêt dans le traitement de la maladie hypertensive. Depuis, ils se sont largement répandus, et leur efficacité, employés isolément ou associés à d'autres médications hypotensives, alcaloïdes de la rauwolfia-serpentina notamment, n'est plus à démontrer. TOBIAN, BREST et MOYER ont estimé qu'ils étaient actifs dans plus de la moitié des cas, employés seuls.

- FREIS a attribué leur action à la déplétion du volume plasmatique; mais cette déplétion , qui a été retrouvée par la majorité des auteurs

dans les premières semaines du traitement, n'est que passagère et disparaît après 1 ou 2 mois, bien que la thérapeutique soit poursuivie. La négativité du bilan sodé, elle même, ne persiste pas et ce bilan sodé s'équilibre dès la seconde semaine (HOLLANDER). Enfin CONWAY et LAUWERS n'ont pu mettre en évidence de réduction des liquides extra-cellulaires et expliquent le déficit hydrique par une réduction des liquides intra-cellulaires. Bientôt, GORDON et MALLOW, chez l'animal, DOYLE et FRASER chez l'homme, introduiront la notion de "réactivité cellulaire" des vaisseaux et de "dyssodie" à l'origine de l'hypertension.

- Parallèlement à ces recherches sur le traitement de l'hypertension par les salidiurétiques, le champ d'application des anti-aldostérones s'étendait largement aux états oedémateux partiellement ou totalement irréductibles, qu'ils soient cirrhotiques, cardiaques ou néoplasiques.

L'idée vint naturellement de les associer aux salidiurétiques dans le traitement de l'hypertension. L'individualisation d'hyperaldostéronismes primaires ayant entraîné une hypertension (CONN), et d'hyperaldostéronismes secondaires dont nous reparlerons longuement, renforce dans cette idée ceux qui recherchent un traitement étio-pathogénique de l'hypertension

- Depuis 1960 plusieurs travaux étrangers (CRANSTON, HOLLANDER , WINER) montrent une triple action hypotensive de l'Aldactone, au moins égale à celle des salidiurétiques : action électrolytique locale, action diurétique hémodynamique, et action métabolique sur le couple rénine - angiotensine.

CHAPITRE II

—

SUR LA PATHOGENIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

A - DONNEES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES

I - Le Sel et l'hypertension :

- Citons pour commencer les constatations de DAHL qui a montré que dans quelques secteurs géographiques il était possible de superposer les zones à forte consommation de sel et les zones où l'incidence de l'hypertension est importante. DAHL établit ainsi un rapprochement entre la rareté de l'hypertension dans les sociétés primitives et la faible teneur en sel de leur nourriture. DAHL a enfin mis en évidence des modifications significatives de la fréquence de l'hypertension dans un groupe homogène de sujets selon leur consommation de sel.

- Dès 1904, AMBARD et BEAUJARD, nous l'avons vu, signalaient la relation entre rétention "chlorurée" et hypertension. Ils montrèrent par la suite, que l'augmentation du chlorure de sodium alimentaire

chez un hypertendu détermine une élévation des chiffres tensionnels non seulement chez les sujets en insuffisance cardiaque ou porteurs d'une maladie rénale, mais aussi au cours de l'hypertension essentielle. C'est pourquoi KEMPNER, en 1944, introduisit le régime "désodé".

- Les études récentes portent sur le m é t a b o l i s m e du sodium chez l'hypertendu : TRONCHETTI, en 1957, chez 9 hypertendus essentiels, trouve constamment des taux de sodium plus élevés que la normale. Plus récemment, les travaux portant sur la distribution du sodium radio-actif ont démontré un allongement biologique de la demi-vie du Sodium²² chez les hypertendus : ceux-ci auraient donc un métabolisme anormal du sodium.

- A l'état pathologique le sodium peut donc pénétrer dans les cellules et y exercer des effets ou des désordres métaboliques inconnus à l'état normal. FRIEDMAN a étudié les effets du sodium sur le tonus des muscles lisses par mesure directe du tonus de fragments de colon de rat : les résultats montrent que le gradient des concentrations de sodium entre l'intérieur et l'extérieur des cellules musculaires lisses constitue le facteur le plus important dans la détermination du tonus : une augmentation du gradient entre sodium extra et intra-cellulaire entraîne une diminution du tonus, tandis qu'une diminution de ce gradient donne une augmentation de tonus.

FRIEDMAN note également que le tonus des fibres musculaires lisses dépend de la concentration en sodium de la solution physiologique dans laquelle on les place : la contractibilité augmente dans une solution pauvre en sodium. Enfin, il applique ses résultats au fonctionnement des muscles lisses vasculaires de l'animal vivant : la perfusion rapide de sels de sodium provoque une chute de la tension artérielle qui est proportionnelle à la quantité injectée; la perfusion très rapide peut même inhiber totalement la réponse à la pitressine ou à la noradrénaline tandis que le sodium à doses

moindres atténue l'intensité de la réponse hypertensive sans l'abolir complètement.

• In vitro , citons les travaux de TOBIAN et BINION qui ont constaté une augmentation du contenu en eau et en sodium de la paroi de l'artère rénale d'hypertendus essentiels. Mais, comme l'a souligné FRIEDMAN l'interprétation de ces faits est rendue difficile par les transferts ioniques qui peuvent se produire à travers la paroi des vaisseaux avant et après la mort. D'où l'intérêt des expériences , in vivo, de DAHL, SMILAY, SILVER et SPARAGEN qui ont étudié dès 1951 le comportement du sodium radio-actif sur la base de la durée biologique de la demi-vie chez 7 malades hypertendus et normotendus. La demi-vie du sodium étant de 2, 6 ans , les résultats montrent que la demi-vie est beaucoup plus prolongée chez les hypertendus que chez les normotendus. Ils en ont conclu que les premiers avaient un plus grand pool métabolique de sodium que les seconds, c'est-à-dire un sodium total plus élevé.

• BORH enfin, a pu mettre en évidence les phénomènes inverses pour l'ion potassium. Comme les ions Na, les ions K peuvent influencer la réaction de la musculature lisse vasculaire tant par leur gradient à travers la membrane cellulaire que par une action directe de leur concentration intra-cellulaire : une augmentation de la concentration potassique dans le liquide de perfusion provoque une augmentation de la réaction de la musculature lisse des vaisseaux.

On peut donc conclure que le gradient de sodium entre l'extérieur et l'intérieur des cellules musculaires lisses des vaisseaux constitue un des facteurs déterminants principaux des résistances périphériques de ces vaisseaux. De plus, à la lumière des expériences citées, il apparaît qu'un phénomène de "d y s s o d i e" cellulaire intervient dans la pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle.

Nous verrons que cette dyssodie peut être considérée comme une conséquence de l'hyperaldostéronisme, phénomène initial probable.

II - Notion de la Réactivité cellulaire

Elle découle de la précédente, c'est pourquoi nous l'envisageons maintenant. L'hypothèse qu'une hyperactivité vasculaire est un facteur causal important de l'hypertension essentielle est suggérée par les expériences de GORDON sur des fragments d'aorte de rats atteints d'hypertension maligne, de MALLOW sur le cobaye, de DOYLE et FRASER sur l'homme, ainsi que par les travaux de WOOD sur les veines périphériques de sujets normo- ou hypertendus ayant reçu une perfusion d'angiotensine. Selon ces auteurs, l'ion sodium est impliqué dans le processus de réactivité cellulaire des vaisseaux : il existe un taux optima de sodium dans les tissus au-dessus duquel la réactivité à la stimulation vasculaire augmente. En effet, chez les sujets hypertendus existe une sensibilité accrue des vaisseaux sanguins à l'action des vaso-constricteurs : néosynéphrine endogène, ou stimulation nerveuse sympathique : les études pléthysmographiques de DOYLE et FRASER ont montré que des doses moitié moindres de noradrénaline suffisent chez l'hypertendu pour diminuer le flux sanguin. Autrement dit, la noradrénaline détermine chez l'hypertendu des augmentations de résistances vasculaires périphériques deux fois plus élevées que chez le sujet normal.

De son côté WOOD est arrivé aux mêmes conclusions en étudiant le tonus des veines périphériques chez les hypertendus, et sa réponse à une stimulation constituée par une décharge sympathico-adrénalinique ou à une perfusion d'angiotensine : il a conclu que les réactions des muscles lisses vasculaires, chez l'hypertendu, sont modifiées par rapport à la normale. Enfin, MALLOW, étudiant la tension isométrique de bandes d'aorte de rats rendus hypertendus par la D O C A, et la comparant avec

celle de rats soumis à une simple injection d'adrénaline, constate que les fibres vasculaires répondent par une contraction lente et prolongée en présence d'une solution sodique élevée, alors que les animaux témoins répondent par une réaction moindre vis-à-vis d'une perfusion à l'adrénaline.

Ces résultats montrent que dans l'hypertension artérielle les parois vasculaires deviennent, non seulement structurellement, mais fonctionnellement altérées, et que cette altération fonctionnelle comprend une augmentation de réactivité aux catécholamines et un accroissement du comportement contractile en présence de solutions à haute teneur en sodium. Ainsi, les modifications de calibre des vaisseaux ne sont plus passives, liées à la déshydratation ou à l'hyperhydratation de la paroi artériolaire, mais bien dues à l'augmentation ou à la diminution de la concentration ionique du sodium dans les fibres musculaires lisses.

DOYLE et FRASER ont enfin vérifié que cette augmentation de réactivité vasculaire était d'ordre génétique : des fils normotendus de parents hypertendus étaient plus sensibles à une perfusion d'adrénaline que les fils hypertendus de ces mêmes parents hypertendus : ceci laisse donc supposer qu'existe chez l'hypertendu une tendance à l'hypersensibilité vasculaire qui précède le début de l'hypertension et qui peut être due à des facteurs génétiques. WOOD, reprenant cette notion de transmission génétique du syndrome d'hypertension, s'est demandé pourquoi, chez les sujets dont la réactivité était prédisposée, l'hypertension ne se développait que tardivement, souvent après la cinquantaine : il pense qu'avant cet âge le taux d'angiotensine, bien que déjà élevé à la naissance, ne suffit pas à développer une hypertension.

III - L'Hyperaldostéronisme

Nous avons vu que le sel , en modifiant la réactivité cellulaire des vaisseaux, est probablement le seul agent hypertenseur. Nous nous proposons maintenant de trouver le maillon précédant et déclenchant cette dyssodie : l'étude des hypertensions d'origine rénale et surrénale va nous y aider.

Le rôle de l'Aldostérone dans l'hypertension fut découvert avec la description en 1954 du syndrome de CONN associant à l'hypertension une tumeur du cortex surrénal avec présence dans les urines, à doses élevées, d'un facteur de rétention sodique que l'on venait de découvrir : l'aldostérone. CONN conclut à une hyperproduction de cette hormone et fit pratiquer l'ablation de la tumeur du cortex surrénal de sa malade : après cette ablation tous les troubles cliniques et humoraux disparurent, en particulier l'hypertension. Ainsi l'individualisation de la maladie de CONN a montré l'existence de relations entre un hyperaldostéronisme primaire important et une hypertension artérielle en règle modérée. On a été ainsi amené à rechercher la part éventuelle d'un hyperaldostéronisme secondaire dans toute maladie hypertensive.

En 1956, GENEST et coll. constatent que le taux d'aldostérone urinaire est plus élevé chez les hypertendus que chez les normotendus. Depuis lors de nombreuses études cliniques et expérimentales ont modifié et précisé cette hypothèse, études qui diffèrent surtout par les techniques de dosage employées, suivant que l'on considère l'excrétion d'aldostérone proprement dite, l'excrétion sodée totale, et la chute du rapport Na/K. C'est ainsi que WRONG a étudié la Kaliémie d'un groupe d'hypertendus : 20% ont une kaliémie inférieure à 3,5 m.e.q., accompagnée d'une alcalose. TRONCHETTI a étudié le taux de sodium plasmatique ; LAUTER a dosé sodium et potassium salivaire , et établit le rapport Na/K : un rapport inférieur à 0,25 correspondrait chez les hypertendus à une élimination accrue d'aldostérone, et ce test serait utile pour dépister les

hyperaldostéronismes secondaires au cours de l'hypertension artérielle.

Cependant la plupart des auteurs sont revenus à la méthode de dosage de l'aldostéronurie de vingt quatre heures. Quelque soit la méthode, tous ont trouvé chez certains hypertendus un hyperaldostéronisme qui n'était ni primaire, ni secondaire de cause connue (insuffisance cardiaque par exemple).

Citons les travaux de WARTER et coll. qui constatent une hyperaldostéronurie chez 48% de leurs 204 hypertendus soumis à un régime salé et ne recevant pas de diurétiques : sur 204 cas, 99 avaient une aldostéronurie notable ; dans 54 cas, elle était de 6 à 10 gammas par 24 H., dans 45 cas supérieure à 10 gammas (la limite supérieure de la normale avec la technique employée étant de 5 gammas par 24 H.). GENEST arrive à un taux sensiblement analogue : 43% d'hyperaldostéronismes chez les hypertendus, SCHWARTZ arrive à un taux inférieurs (20%) mais cela tient probablement à sa technique de dosage.

De ces nombreuses études se dégagent un certain nombre de faits :

- Tout d'abord la plus grande variabilité de l'excrétion d'aldostérone chez les hypertendus, d'un sujet à l'autre, alors que ce taux d'excrétion est relativement plus stable chez les normotendus et toujours dans les limites de la normale.

- D'autre part, la notion que l'hyperaldostéronisme semble particulièrement fréquent au cours des hypertensions sévères et surtout malignes : aldostéronurie normale ou modérément élevée dans l'hypertension bénigne, très élevée au contraire dans l'hypertension maligne. Ainsi LARAGH et ses collaborateurs, utilisant l'aldostérone marquée par le tritium, trouvent une excrétion très élevée dans 15 formes malignes, et admettent pratiquement la constance de l'hyperaldostéronisme dans les formes malignes de l'hypertension. GENEST et BIRON qui ont pratiqué 283 dosages trouvent une aldostéronurie

en moyenne 3 ou 4 fois plus élevée chez les hypertendus sévères que chez les sujets normaux, et notent que les taux subissent des fluctuations importantes. Selon ALBEAUX-FERNET les résultats varient selon la nature et les complications éventuelles de l'hypertension : une importante élévation s'observe aussi bien dans l'hypertension maligne (10 à 30 gammas par jour) que dans l'hypertension compliquée d'altérations rénales ou cardiovasculaires.

Origine de cet hyperaldostéronisme - Rôle du rein

On doit se demander alors quel est le mécanisme de déclenchement de cette sécrétion excessive d'aldostérone dans de nombreux cas d'hypertension. Puisque l'on admet le caractère secondaire de cette sécrétion (et on est contraint de l'admettre étant donné qu'un traitement efficace de l'hypertension la fait disparaître) on doit admettre, ipso facto, que c'est l'hypertension elle-même qui la déclenche : COPE conteste ce fait: il trouve une aldostéronurie élevée au cours de n'importe quelle affection grave, l'hypertension sévère n'étant qu'une des causes possibles de cette hypersécrétion. Certains auteurs ont incriminé l'A.C.T.H.: on sait que cela n'est pas possible puisque l'augmentation du taux d'aldostérone ne s'accompagne d'aucune modification des taux d'excrétion des $17.OH_2$ -stéroïdes qui, eux, répondent à l'A.C.T.H. D'ailleurs VENNING n'observe aucune modification chez l'hypertendu après perfusion d'A.C.T.H. D'autres auteurs ont cru à l'existence d'un facteur épiphysaire stimulant électivement l'aldostérone, à l'exclusion du cortisol ($A.S.H.$: aldostérone - stimulating - hormone) mais ce facteur est en fait d'origine rénale, et n'est autre que la rénine.

En effet, cette conception d'un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire présent dans toute hypertension est-elle compatible avec le schéma que l'on a des hypertensions d'origine rénale depuis GOLDBLATT ? Les très nombreuses et récentes publications qui ont paru à ce sujet

permettent de répondre par l'affirmative. Le rôle du rein dans la genèse de certaines hypertensions n'est plus à démontrer. A côté des néphropathies bilatérales sclérosantes, type BRIGHT, on connaît depuis GALLAVARDIN et REBATTU le rôle hypertenseur de certaines néphropathies unilatérales (rein exclu tuberculeux, hydronéphrose, lithiase, atrophie rénale primitive ou secondaire). De même l'usage de l'artériographie rénale nous a appris l'existence chez l'homme d'hypertensions par ischémie rénale que GOLDBLATT avait créée chez l'animal par ligature de l'artère rénale. S'agit-il, comme certains le pensaient, d'un arrêt de sécrétion de substances hypotensives fabriquées par le rein normal ? Depuis les travaux de TIGERSTEDT et BERGMAN en 1888, GOLDBLATT en 1934, et PICKERING en 1938 on admet actuellement qu'il s'agit bien du déclenchement d'une substance hypertensive : la rénine.

Dans le déterminisme de l'hypertension artérielle on admet actuellement la séquence suivante : la diminution du débit sanguin au niveau de l'artériole afférente du glomérule rénal entraîne une sécrétion de rénine par les cellules juxta-glomérulaires de GOORMAGHTIGH ; cette rénine se combine avec l'hypertensinogène plasmatique pour donner l'hypertensine I, puis l'hypertensine 2 ; c'est cette dernière qui est la plus puissante : comme l'a montré MENDLOWITZ elle est 10 fois plus active que la non-adrenaline pour déterminer une vaso-constriction digitale chez l'hypertendu. C'est un vaso-constricteur puissant qui agit surtout du côté artériel, donc entraîne une accumulation de liquides interstitiels par réduction de la pression hydrostatique capillaire.

De plus, l'angiotensine II stimule directement la sécrétion d'aldostérone : BIRON a montré que des perfusions d'angiotensine à doses trop faibles pour modifier les chiffres tensionnels, déterminent chez certains sujets hypertendus une augmentation de l'aldostéronurie par action directe sur la cortico-surrénale. BIRON a montré que l'angiotensine était sans action chez les addisonniens ou sur les surrénalectomisés. LARAGH, par des perfusions d'angiotensine II, chez les sujets normaux comme chez les sujets hypertendus, élève de 35 à 250% la sécrétion et l'excrétion

d'aldostérone, et ce quelque soit l'équilibre sodé. L'Angiotensine a donc un double effet hypertenseur : d'une part elle augmente les résistances périphériques, d'autre part elle augmente la masse circulante en accroissant la sécrétion d'aldostérone.

Une autre technique expérimentale ne peut être passée sous silence : C'est l'étude histo-chimique de l'appareil juxta-glomérulaire, qui permet de contrôler le parallélisme entre sécrétion de rénine et sécrétion d'aldostérone : toute la rénine provient de l'appareil juxta-glomérulaire comme l'ont montré les techniques de dosage de rénine et l'utilisation d'anticorps antirénine fluorescents se fixant électivement sur les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire. Ce dernier contient 2 sortes de cellules : les cellules granulaires situées dans la tunique moyenne de l'artériole glomérulaire afférente, et les cellules à macula densa qui font partie de la paroi du tube contourné distal et se trouvent au voisinage immédiat du pôle vasculaire du glomérule. Dans certaines zones les deux sortes de cellules sont en connexion étroite et il existe probablement des connexions biologiques analogues. Ainsi les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire agissent comme de véritables volorécepteurs contrôlant le débit sanguin de l'artériole glomérulaire afférente : si les sollicitations des volorécepteurs augmentent, les granulations diminuent, et la sécrétion de rénine aussi. Ces facteurs de régulation sollicitant les volorécepteurs sont, pour GENEST et VEYRAT, la restriction sodique associée ou non à un salidiurétique, pour TOBIAN la pression exercée sur la paroi de l'artériole afférente du glomérule par le flux sanguin rénal, pour SCHWARTZ l'état de compression bipolaire de l'appareil juxta-glomérulaire.

Par mesure de l'indice de granulation de l'appareil juxta-glomérulaire on a donc une idée de la sécrétion de rénine (dont le dosage dans le sang est difficile). Parallèlement SCHWARTZ a dosé systématiquement l'aldostéronurie des sujets hypertendus. De son étude il ressort que le taux de rénine et la sécrétion d'aldostérone vont de pair et sont superposables, et SCHWARTZ conclut :

"... l'hyperaldostéronisme des hypertendus est un excellent critère de la surcharge en rénine. L'Angiotensine est bien le facteur de stimulation de la sécrétion d'Aldostérone."

C'est ce que montre bien le schéma suivant emprunté à Meyer :

Variation de la T A

Appareil juxta-glomérulaire

Rétention de sodium

Rénine

Aldostérone

Angiotensine I et II

Corticosurrénale

Ce schéma montre combien l'Aldostérone est un facteur d'entretien et de malignité pour l'hypertension : on peut considérer que, lorsqu'un état hypertensif s'accompagne d'une hypersécrétion importante d'aldostérone, il évoluera irrémédiablement vers la malignité et l'aggravation. L'élaboration excessive d'aldostérone accompagne le passage vers le syndrome d'hypertension maligne, car l'hormone a un effet direct sur les parois vasculaires des hypertendus, comme nous l'a montré l'étude de la réactivité cellulaire, par augmentation du sodium dans la paroi artériolaire.

On conçoit que la déplétion sodique soit un des moyens de rompre ce mécanisme d'auto-entretien, et il paraît séduisant de s'adresser aux anti-aldostérones pour augmenter la diurèse sodique et pour neutraliser les effets de l'aldostérone sur les cellules des parois vasculaires.

B - Les Hypertensions Expérimentales

Nous avons décidé de leur consacrer un chapitre spécial bien qu'elles fassent appel aux données pathogéniques précédemment développées, à savoir le rôle du sel et celui de l'Aldostérone.

I°) L'hypertension expérimentale par surcharge en sel chez le rat

- SEYLE obtient dans ces conditions une néphro-angiosclérose rénale en 1942.

- SAPIRSTEIN constate quant à lui une élévation tensionnelle en 1950

- CIER, en 1952, précise les caractères d'une telle hypertension expérimentale, surtout en ce qui la distingue de l'hypertension humaine.

- Mais les résultats les plus intéressants sont ceux de KOLETISKY qui fournit aux rats une solution saline à 1% et un régime salé également à 1%, puis observe les animaux durant le restant de leur vie. Les 2/3 d'entre eux deviennent des hypertendus mais de façon tardive. Selon KOLETISKY, au tout début de l'hypertension, il n'existe pratiquement pas de lésions artériolaires visibles et elles n'apparaissent que plus tardivement, sans être nécessairement liées à l'hypertension. Il est à noter que les animaux présentent également dans 66% des cas une réduction de leur masse rénale après 8 mois ; mais après néphrectomie unilatérale, ils la réalisent dans 94% des cas en un délai de 4 mois, et les lésions histologiques vasculaires présentes auparavant dans 60% des cas le sont alors dans 83%. Enfin, ces animaux néphrectomisés deviennent tous des hypertendus en 2 semaines.

Certains auteurs ont pratiqué dans les mêmes conditions, non

plus une néphrectomie , mais une surrénalectomie pour tenter d'enrayer le développement de l'hypertension par surcharge sodée ; les résultats sont variables : BRANDT obtient tout de même une hypertension; CRANE et INGLE obtiennent une élévation plus faible de la T.A.

En conclusion, la surrénalectomie ne réalise pas obligatoirement des conditions défavorables.

La surcharge sodée est donc le phénomène essentiel au développement d'une hypertension, qu'elle est capable de déclencher même sans le secours des hormones surrénales, et l'on peut établir un parallélisme entre la gravité de la maladie et l'importance de l'apport sodé. Nous verrons qu'elle est même nécessaire pour déclencher une H.T.A. par les corticoïdes.

2°) L'Hypertension expérimentale par lésion rénale

C'est toute l'histoire du syndrome de GOLDBLATT découvert en 1934: une réduction de la vascularisation rénale détermine chez le chien un syndrome hypertensif malin. Selon le degré de la constriction GOLDBLATT reproduisait d'assez près les différentes formes de l'H.T.A. humaine. Nous avons vu que cette H.T.A. est due à la sécrétion de rénine, substance protéolytique transformant l'hypertensinogène plasmatique en angiotensine, substance vaso-constrictive puissante.

On s'est demandé si l'ischémie rénale est vraiment dans ce cas le facteur déterminant de l'H.T.A. On a constaté que durant la première période, il n'existe pas encore de lésions anatomo-pathologiques et le syndrome hypertensif régresse par l'ablation du rein sur lequel ont porté les expériences de striction. Au contraire lorsque la deuxième phase s'installe l'hypertension devient définitive, les lésions histologiques apparaissent et la néphrectomie n'a plus aucun effet. De plus, les substances pressives qui se trouvaient en circulation dans le sang au stade de l'H.T.A. réversible, n'ont plus été retrouvées au stade irréversible.

Eliminant l'existence d'un système antipresseur rénal préconisé par certains (GROLLMANN, MEYER et LAGRUE) on peut incriminer un facteur extra-rénal vaso-constricteur lié à la désoxycorticostérone. Le syndrome hypertensif se développe alors indépendamment du rein par rétention hydrosaline tissulaire.

On aboutit ainsi au démembrement du syndrome de GOLDBLATT humain, l'évolution des idées sur le mécanisme pathogénique de l'hypertension ayant fait confondre l'hypertension qu'il développe avec celle, en tous points identique, que réalise la double néphrectomie, ou celle obtenue par une surcharge en D.O.C.A. C'est cette dernière qu'il nous reste à envisager.

3°) L'hypertension expérimentale par surcharge en hormones minéralocorticoïdes

a) par surcharge en D.O.C.A.

La D.O.C.A. est une hormone guidant le métabolisme du sel, à action rénale et périphérique comme l'aldostérone mais 25 fois moins puissante qu'elle. D'après CIER (Congrès d'Evian 1962) son rôle tissulaire périphérique serait supérieur à celui de l'Aldostérone. La réalisation d'une H.T.A. par surcharge en D.O.C. et en sel a eu pour point de départ les observations de FERPEBE en 1939 : des sujets addisonniens recevant simultanément des doses importantes de sel et 10 mg de D.O.C. par jour développaient en 2 mois un tableau hypertensif. Mêmes observations de De Gennes : sur 28 malades addisonniens traités, 8 ont développé une H.T.A. permanente dont 1'un d'eux une forme sévère avec atteinte rénale, papillaire et cardiaque mortelle en 18 mois.

• Chez l'animal SELYE a créé chez le rat une néphrosclérose hypertensive par administration de D.O.C.A. en présence d'un régime riche en sel, et SEYLE insiste sur ce dernier point : nécessité absolue de sel sans lequel la D.O.C. ne peut rien. CIER et KLEPPING l'ont prouvé en administrant à des rats des résines d'absorption cationique qui annulent l'absorption intestinale de sodium; même en présence de quantités importantes de D.O.C. ces rats ne peuvent développer une HTA.

• Alain FROMENT (Thèse Lyon 1964) a effectué son expérimentation sur 58 rats chez qui il pratiquait initialement une néphrectomie unilatérale et un implant de 3 pellets de 25 mg de D.O.C.A. Puis chaque rat était mis à l'eau de boisson salée à 1%, et soumis toutes les 3 ou 4 semaines à une injection de 75 mg de D.O.C.A. La T.A. était mesurée chaque semaine par oscillométrie de la queue. Puis les animaux étaient sacrifiés dans le but de mesurer les volumes des liquides extra-cellulaires et la teneur en sodium et en potassium des compartiments extra et intra-cellulaires. Les résultats furent les suivants : l'hypertension s'est installée de façon relativement lente puisque c'est après la 5^e semaine seulement que 3/4 des rats avaient un chiffre tensionnel supérieur à la normale et après la 8^e semaine que la même proportion devait présenter une H.T.A. stable. Le volume des l.e.c. très élevé initialement, diminue ensuite tout en restant supérieur à la normale d'environ 8%. Le sodium intra-cellulaire, normal au moment où la pléthore extra-cellulaire est maximale, s'élève progressivement et de façon telle qu'on peut considérer que l'élévation tensionnelle initiale ne peut être rattachée à la pénétration endocellulaire du sodium, mais qu'il apparaît un certain parallélisme entre l'installation de la maladie hypertensive et la surcharge sodée intra-cellulaire. A. FROMENT conclut "... nos résultats sont donc en faveur de la théorie qui rattache à l'expansion du secteur vasculo-interstitiel la phase la plus précoce et la plus discrète de l' H.T.A. Par contre, dans sa phase chronique, l' H.T.A. s'accompagne avant tout d'une pénétration intra-cellulaire

du sodium."

b) H.T.A. expérimentales par surcharge en aldostérone.

Véritable hormone corticosurrénale dont la D.O.C. n'est qu'un produit du métabolisme intermédiaire, on sait qu'elle est 25 fois plus active sur la rétention sodée. Mais son prix de revient très élevé en rend le maniement difficile. De plus, il est difficile de réaliser une H.T.A. expérimentale avec l'aldostérone. Les tentatives initiales ont été sans résultats mais elles utilisaient des doses faibles, 0,04 mg/jour (GROSS et collaborateurs). GAUNT administrant 0,5 gammas par jour pendant 7 mois ne provoque pas d'H.T.A. chez le rat. Ultérieurement, GROSS et coll. ont repris cette expérimentation en utilisant une posologie de 0,25 à 0,50 mg/jour, les animaux ayant subi une néphrectomie unilatérale et recevant une eau de boisson salée à 1% et un régime salé à 0,5%. Les auteurs ont ainsi observé une hypertension comparable à celle des animaux sous D.O.C.A. Les lésions histologiques enfin étaient extrêmement discrètes quand on les comparait à celles créées par la D.O.C.A.

CONCLUSIONS SUR LA PATHOGENIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

De ces tentatives d' H.T.A. expérimentales on peut conclure que les minéralo-corticoïdes ne sont pas les agents pathogènes primaires de l'hypertension artérielle, mais qu'ils n'ont probablement qu'une action potentialisante sur l'effet nuisible primaire d'une surcharge en sel.

Le rôle du sodium est admis sans réserves comme primum movens de la surcharge en aldostérone dans l'hypertension essentielle : la privation

de sodium augmente la sécrétion d'aldostérone, et ceci d'ailleurs sans baisse de la natrémie ; le potassium agit en sens inverse (une privation de potassium pouvant prévenir les effets d'une restriction simultanée de sodium, inversement l'administration de potassium pouvant, augmenter l'hypersécrétion d'aldostérone résultant du régime désodé : importance thérapeutique.)

Quant aux variations du volume sanguin elles participent certainement à la régulation de la sécrétion d'aldostérone puisqu'un hypertendu soumis à une surcharge en sérum physiologique élimine davantage de sodium. Elle le font grâce, non pas aux volorécepteurs carotidiens ou auriculaires, comme le pensaient FARREL, et à sa suite BAISSSET, mais par les volorécepteurs de l'artère rénale mis en évidence par DAVIS en 1959 (qui prouve que la volémie influence la sécrétion d'aldostérone même chez le chien décapité) TOBIAN assimile donc les cellules juxta-glomérulaires à des tensio-récepteurs sensibles à la distension des parois de l'artériole afférente du glomérule.

Mais si la découverte d'une liaison entre le système rénine - angiotensine et l'aldostérone a permis d'espérer que du même coup s'expliquait la relation entre l'hypertension et la surcharge sodée il faut bien reconnaître qu'il n'en n'est rien : il est apparu qu'il n'existait pas obligatoirement de parallèle entre l'hypertension et l'hypersécrétion de rénine, dans la mesure où celle-ci peut être connue, et que d'autre part le rôle de l'aldostérone dans les perturbations du métabolisme du sodium chez l'hypertendu n'est pas rigoureusement constant. Faut-il pour cela, comme le fait remarquer SCHWARTZ, aboutir au scepticisme ? On ne peut nier l'importance de la rénine, mais comment expliquer alors les cas de sténose de l'artère rénale ne présentant pas d'augmentation de la rénine plasmatique et de la sécrétion d'aldostérone (dans le cas par exemple de

GOLBLATT unilatéral sur rein unique, ou d'ischémie d'une seule artère rénale avec conservation du rein controlatéral on observe alors peu ou pas d'augmentation de rénine et d'aldostérone). Certaines hypertensions artérielles d'origine rénale ne paraissent donc pas liées au facteur rénine : SCHWARTZ n'élimine pas l'hypothèse d'un déficit en un autre facteur hypotenseur d'origine rénale que GROLLMANN , MUIRHEAD et MILLIEZ ont successivement essayé de mettre en évidence.

Il n'empêche, répétons-le , que toute augmentation des taux de rénine et d'aldostérone signe chez l'hypertendu une réaction de l'appareil juxta-glomérulaire, témoin certain de l'altération rénale, et facteur aggravant, si ce n'est initial, de la maladie hypertensive. Il paraît donc logique de s'adresser aux anti-aldostérones pour en rompre l'évolution.

C H A P I T R E I I I

LE MEDICAMENT et son MODE D'ACTION

A - Généralités - DONNEES CLINIQUES et THERAPEUTIQUES

Le F H 013 - 7 , commercialisé sous le nom d' ALDACTAZINE est une association d' ALDACTONE sous sa nouvelle forme micronisée (25 mg) avec un diurétique sulfamidé de la série des BENZOTHIAZIDES (15 mg) ayant pour formule : (Thia-2 pentène 4 - yl) -3 dioxo 1-1, chloro 6, sulfamoyl-7, benzothiadiazine 1-2-4 . C'est le premier hypotenseur associant deux diurétiques, dont nous étudierons l'action pharmacologique après avoir rappelé ses autres utilisations en clinique.

I) Le dérivé benzothiadiazinique est très largement utilisé dans tous les domaines. Citons le travail de MM. DELAHAYE, APPEAU, DESCOURS et GONIN qui rapportent 31 observations dont 28 sujets cardiaques, 2 cirrhotiques et 6 obèses, traités avec 100 mg par jour en cures discontinues de Benzthiazide. Le résultat sur la courbe

pondérale fut une perte de 3 kgs en moyenne après une cure de 4 jours, une diurèse de 11,300 par 24 heures et une fuite sodique de 58,5 meq. en moyenne. Une déplétion potassique n'a été observée que dans 1 cas sur 5, et vite corrigée par le CPK. L'équilibre acido-basique resta normal dans tous les cas. L'élévation de l'urée sanguine ne fut observée que dans 6 cas de grande insuffisance cardiaque. Les auteurs concluent à la bonne efficacité de ce salidiurétique, à son absence de toxicité et à sa tolérance excellente à condition évidemment qu'il ne soit pas employé chez des malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Ils ne font pas mention de son action sur la T.A. mais ils émettent un doute sur le déclenchement possible d'un hyperaldostéronisme secondaire, qui peut être d'ailleurs le fait de n'importe quel salidiurétique.

2) Le champ d'application thérapeutique des antialdostérones.

Il concerne actuellement tous les états oedémateux partiellement ou totalement irréductibles quelle que soit leur étiologie : cirrhoses, cardiopathies, néoplasmes. Leur activité est ici incontestée, à condition bien entendu de ne pas les administrer aux stades tout à fait terminaux des cirrhoses ou des affections cardiovasculaires, périodes au cours desquelles l'hyporaldostéronisme secondaire ne joue plus qu'un rôle de second plan.

Ce champ d'application s'est élargi et déborde le cadre strict des oedèmes : en cardiologie, dès 1962, au Colloque d'Evian sur la spironolactone, TOURNIAIRE et coll. faisaient part de l'action de ce produit sur les états d'hyperexcitabilité myocardique, PUECH et coll. signalaient également l'action antiarythmique des antialdostérones, FERRIN et coll. obtenaient un résultat spectaculaire dans 2 formes graves et subintrantes de tachycardie paroxystique supraventriculaire en associant spirolactone et sels de potassium.

SCHWARTZ et BLOCH par ailleurs estimaient que leur association à la cure digitalique augmentait nettement la tolérance de celle-ci et le bénéfice de la cure cardiotonique. En neurologie les résultats obtenus dans les myasthénies et paralysies périodiques sont encore une preuve que l'action de l'aldostérone et ses antagonistes compétitifs ne se limite pas aux échanges d'électrolytes au niveau du transfert cellulaire de Sodium et de potassium.

Le domaine de l'hypertension artérielle reste le dernier où se soient orientées les investigations. Nous avons que l'hypersécrétion d'aldostérone, si elle n'est pas le "primum movens" de l'H.T.A., essentielle (en effet cette hypersécrétion existe au cours des syndromes oedémateux des cirrhoses, néphroses ou cardiopathies sans entraîner obligatoirement d'H.T.A.) elle participe à l'autoentretien et à l'aggravation de cette hypertension. Sans parler des hyperaldostéronismes primaires où la sécrétion est très augmentée et allant du syndrome de Conn avec adénome surrénalien, jusqu'aux formes avec hyperplasie simple, alcalose hypokaliémique ou E.C.G. signant cette anomalie et appelées par CONN aldostéronismes "congénitaux", l'hypersécrétion d'aldostérone existe donc non seulement au cours de l'hypertension maligne, comme l'ont montré les dosages de la sécrétion quotidienne d'aldostérone par méthode isotopique (LARAGH), mais aussi au cours de l'hypertension bénigne comme l'ont montré GENEST et plus tard VENNING, qui trouvent dans la majorité des cas des taux fluctuants au-dessus de la normale, surtout lorsque surviennent les complications rénales. Rappelons enfin que WARTER, SCHWARTZ et BLOCH retrouvent sur leurs 204 dosages un taux d'aldostérone à la limite supérieure de la normale dans 48% des cas.

En conclusion, que l'hyperaldostéronisme soit primaire (surrénalien) ou secondaire (rénal), l'emploi des spiro lactones, utilisées seules, se justifie amplement dans l'hypertension artérielle. Sur ce point les études sont récentes, en France tout au moins.

A l'étranger un certain nombre de travaux ont été effectués depuis 1960 et semblent prouver que la spironolactone possède une action hypotensive au moins égale à celle des salidiurétiques grâce à sa triple action :

- action rénale, électrolytique et hémodynamique, distale;
- action périphérique au niveau des échanges entre milieux extra et intra-cellulaires ;
- action spécifique sur le couple rénine - angiotensine.

Citons quelques uns de ces travaux :

. DUCOMMUN et coll. administrent de l'aldactone à des rats néphrectomisés et rendus hypertendus par la D.C.C.A. ; ils constatent que la mortalité passe de 50% à 0% , avec restauration rapide de la T.A. Mêmes constatations de FUKUSKI chez le lapin.

. Etudes cliniques métaboliques de HOLLANDER et coll. montrant que les antagonistes de l'aldostérone sont capables d'exercer aussi bien une action antihypertensive qu'une action diurétique. Même lorsqu'ils sont administrés à des sujets atteints d' H.T.A. bénigne non compliquée , soumis à un régime modérément sodé, ils provoquent une diurèse sodique avec abaissement de la T.A. (chez les sujets sains diurèse sodique sans abaissement de la T.A.). Cette action antihypertensive de l'aldactone ne serait pas liée directement à une réduction du volume plasmatique ou à la fuite sodique car elle se maintient si l'on rétablit par perfusions le volume plasmatique et l'équilibre ionique. HOLLANDER a montré enfin que l'action de l'aldactone sur la T.A. est équivalente à celle du chlorothiazide mais qu'elle est plus graduelle, survenant en une semaine et maxima à la 2ème ou 3ème semaine.

• WINER a procédé de la même façon, comparant l'action de l'aldactone à celle du chlorothiazide. Il est arrivé aux mêmes conclusions, mais a constaté une diminution du sodium échangeable beaucoup plus importante avec l'aldactone qu'avec les salidiurétiques.

• CRAUSTON avec la même méthode arrive aux mêmes conclusions.

• Il faut attendre en France les travaux de CHARMOT et coll. (Marseille 1964) qui rapportent 3 observations d'action favorable de l'aldactone dans 3 cas d' H.T.A. essentielle non maligne qui n'avaient auparavant été améliorées ni par la réserpine, ni par les salidiurétiques. Le traitement, avec 4 à 600 mg de spiro lactone par jour en cures discontinues, a entraîné très rapidement une diminution de la kaliurie et une augmentation de la natriurie et de la diurèse avec bilan sodé négatif et perte de poids de l'ordre de 3 kgs. Ensuite seulement on observait la chute des chiffres tensionnels et la régression des atteintes viscérales. Cet effet se poursuivait quelque temps après l'arrêt de l'aldactone puis les chiffres remontaient en même temps que le malade se rechargeait en sodium. CHARMOT fait remarquer toutefois qu'il a eu quelques échecs, chez des malades arrivés au stade des complications viscérales, et qui par ailleurs étaient rebelles à toute autre thérapeutique.

• Citons enfin les travaux italiens de VALERIO - ACOME (Naples) et TRONCHETTI - ROMANELLI (Rome) utilisant l'aldactone en cure continue, mais à des doses dégressives de 150 à 50 mg les sujets étant maintenus au régime normosodique. Les résultats sur la T.A. furent favorables chez 10 malades sur 12, mais les auteurs considèrent comme plus significatifs les dosages couplés des électrolytes sériques et urinaires : pas de modifications sensibles des premiers, par contre gros abaissement des seconds. Ceci tend à démontrer l'action périphérique cellulaire prédominante des spiro lactones, réalisant ainsi un traitement étiologique (?) de l'hypertension, rompant tout au moins le cercle vicieux qui contribue à l'accentuation des phénomènes hypertensifs.

Ces travaux cliniques et thérapeutiques, qui rejoignent en tous points les données expérimentales que nous avons exposées ci-dessus, permettent de conclure que les spiro lactones, employées seules, ont une action hypotensive comparable à celle des salidiurétiques, parfois meilleure dans les cas rebelles, à condition qu'il s'agisse d'hypertensions moyennes sans atteinte rénale.

3) Etudes cliniques sur l'association aldactone - benzthiazide

A William HOLLANDER revient le mérite d'avoir eu le premier l'idée d'une telle association systématique (Symposium Munich 1959). Etudiant l'activité hypotensive d'une nouvelle spiro lactone, le SC 8109, HOLLANDER émit l'hypothèse qu'il pourrait lutter contre l'hyperaldostéronisme secondaire induit par l'excrétion de sodium due aux salidiurétiques. Administrant d'abord du chlorothiazide, puis, lorsque celui-ci ne provoquait plus aucun abaissement de la T.A., au 10ème ou 11ème jour, une spiro lactone associée, celle-ci induisait une perte de sodium supplémentaire de 180 m.e.q. et une baisse de 3 cm de la T.A.. Après arrêt de la spiro lactone, au 15ème jour, sous salidiurétique seul, le bilan sodique diminuait et la T.A. réaugmentait. Ceci pouvait donc étayer l'hypothèse selon laquelle l'action de déplétion sodique et l'action hypotensive des salidiurétiques sont contrebalancées par un accroissement de la sécrétion d'aldostérone grâce à un stimulus provenant soit de la perte sodique, soit de la réduction du volume sanguin induite par les composés thiaziques. La spiro lactone a donc :

- . outre son action diurétique propre au niveau du tube rénal distal ,

- . outre son action électrolytique périphérique au niveau des parois vasculaires ,

. outre son action spécifique contre le couple rénine - angiotensine ,

. une action spécifique contre l'hyperaldostéronisme secondaire au traitement thiazique.

Telles étaient les conclusions auxquelles HOLLANDER était arrivé dès 1959, et qui seront reprises en 1963 par CRAUSTON, WINER, et HOLLANDER lui-même. Mais parallèlement, il faut citer les travaux sur les cirrheses et l'insuffisance cardiaque congestive utilisant l'association aldactone-salidiurétiques.

. BRETTE et coll. envisagent la cirrhose ascitique : 37 sujets dont 28 cirrheses étyliques , 9 cardiaques, recevant 50 mg d'Aldactone micronisée + 40 mg de benzthiazide pour un premier groupe de 10 malades, + 15 mg de benzthiazide pour un 2ème groupe de 27 sujets, la posologie étant alors doublée .

Les résultats furent les suivants pour le premier groupe: 8 excellents + 1 échec complet, les variations de la kaliémie, de la natrémie et du rapport Na/K urinaire étant respectivement de l'ordre de 0,5 m.e.q. , 1,5 m.e.q. et 1,5 m.e.q., donc très faibles.

Dans le deuxième groupe ils notent 20 résultats excellents, 2 moyens, et 5 échecs avec des constantes électrolytiques très stables.

Les auteurs concluent à la puissante activité diurétique de cette association qui agit à la fois sur le tube proximal et le tube distal, à son action rapide grâce au salidiurétique, et prolongée grâce à la spiro lactone, à l'absence d'hypokaliémie, à la rareté de l'hyponatémie, donc à la grande maniabilité du médicament.

. De leur côté SCHMITT, HARTEMANN et KISSEL à Nancy procèdent au même genre d'expérimentation dans les cirrhoses mais utilisent une posologie d'attaque de 6 comprimés d'Aldactazine puis une posologie d'entretien à 4 puis 3 puis 2 par jour. Ils observent 20 succès francs pour 5 échecs seulement, avec une baisse sensible de la natrémie (5 m.e.q.), ce qui justifie le régime normosodé, et une augmentation constante de la kaliémie (1,5 m.e.q.). Ces auteurs estiment que l'indication de ce traitement est d'autant meilleure que l'hyperaldostéronisme de départ est plus important, et ils insistent sur la nécessité de fortes doses d'attaque. Ils rappellent enfin les contre-indications absolues de ce traitement : insuffisance hépatique terminale, néphropathies ; le régime est libre.

. Citons les travaux de H. FELIX qui étend son expérimentation au domaine de la cardiologie, de l'obésité et de l'hypertension, et sur lesquels nous reviendrons.

. Mais les études les plus intéressantes concernent dès 1964 le domaine de l'insuffisance cardiaque congestive et sont dues à TOURNIAIRE et coll.. L'auteur cite les raisons qui l'ont poussé à cette expérimentation : épuisement de l'effet des diurétiques sulfamidés, troubles électrolytiques, hyperazotémie, témoins de l'hyperaldostéronisme (que TOURNIAIRE test, non pas par dosages, mais par épreuve à la spiro lactone). L'auteur préconise l'atténuation du régime désodé strict, le traitement diurétique continu sans adjonction de potassium, moyennant l'utilisation d'aldactone associée au dérivé thiazique qui aura en outre l'avantage de lutter contre les phénomènes d'hyperexcitabilité myocardique créés par l'hypokaliémie. Il utilise la préparation commerciale d'Aldactazine (25 mg/ 15 mg) à doses variables de 4 à 6 comprimés initialement, réduites progressivement à 2 comprimés par jour.

Action rapide sur la diurèse et la natriurie, la kaliémie augmentant peu, le rapport Na/K s'inversant. Peu de modifications des électrolytes plasmatiques, ni de l'azotémie, sauf chez 1/4 des sujets qui

présentent des baisses de Na et de Cl de l'ordre de 10 à 20 m.e.q.. Bien entendu les malades atteints d'insuffisance cardiaque grave restent rebelles à cette thérapeutique comme aux autres .

TOURNIAIRE conclut à un taux d'efficacité de 5/6 , à la bonne tolérance myocardique expliquée par l'absence d'hypokaliémie, à la bonne tolérance biologique traduite par la discrétion des perturbations humo-
rales, à condition que les doses d'attaque fortes à 6 comprimés soient réduites progressivement à 2 avec surveillance hospitalière (difficulté d'un tel traitement chez des malades ambulatoires). TOURNIAIRE propose d'utiliser ce traitement toutes les fois que l'action des diurétiques usuels commence à s'épuiser.

. Citons les travaux de NIVET et coll. qui arrivent aux mêmes conclusions, et ceux de MOULINIER-TETE , qui ont traité 15 cardiaques avec défaillance D., G. ou globale, avec des doses de 2 à 4 comprimés , dégressives pendant 10 jours : 13 résultats excellents, 1 partiel et 1 échec, la diurèse passant de 1 à 2 litres, le potassium sanguin de 4 à 3,9 m.e.q., le sodium de 139 à 136 m.e.q., l'azotémie de 0,40 à 0,48. Les mêmes auteurs ont traité 30 cirrheses éthyliques ; 16 bons résultats avec assèchement complet , diurèse à 2 l., potassium inchangé à 3,7 , sodium à 135 au lieu de 139, urée à 0,46 au lieu de 0,33, le rapport Na/K urinaire passant en moyenne de 8 à 3,3. Ils estiment donc que le gros intérêt de ce médicament réside dans le traitement des insuffisances cardiaques congestives (87% de bons résultats) et dans les cirrheses éthyliques (50 à 70% de résultats). Ils pensent eux aussi qu'il s'agit d'un diurétique actif, rapide, prolongé, maniable, et bien toléré, ne nécessitant ni régime sévère, ni apport de potassium.

. Dans le domaine de l'hypertension nous avons cité les travaux de HOLLANDER. Le même auteur a repris ses études en 1962, administrant successivement le chlorothiazide puis le spiro lactone, puis les 2 simultanément : les sujets qui répondent au premier répondent au second, et, administrés conjointement, les 2 produits ont un effet plus prononcé sur la T.A. que s'ils étaient donnés séparément : ils sont donc synergiques.

Enfin, il observe un effet plus graduel de l'Aldactone survenant en une semaine et maximum à la 2ème ou 3ème semaine .

. WINER , d'une part, CRAUSTON , d'autre part, utilisent la méthode des placebos avec 4 séries de sujets et 4 types de combinaisons médicamenteuses inconnues à la fois des malades et des observateurs dans leur ordre d'administration et arrivent aux mêmes conclusions : actions synergiques et additives, pas de modifications du volume plasmatique , avec la remarque intéressante suivante : la chute de la pression diastolique est reliée de façon significative au taux de cette pression diastolique, alors que celle de la pression systolique ne l'est pas: cette remarque rend critiquables certaines expériences qui ne tiennent compte que de la chute de la T.A. moyenne pour dire qu'il n'y a pas de relation entre la chute de la T.A. et le niveau initial de cette T.A..

. KLEPPING et BENOIT, en France, ont traité 12 malades hypertendus d'âge moyen 66 ans. Ils ont observé 4 échecs chez les sujets les plus âgés et 8 effets favorables sur la T.A., les signes fonctionnels et biologiques, le malade étant au régime peu salé, sans modifications des constantes électrolytiques sauf dans les 4 cas d'achec où de fortes doses avaient été administrées.

. Citons enfin les travaux actuellement en cours à Paris du Docteur OUGIER au Val de Grâce, et du Professeur LAROCHE à l'Hôpital COCHIN.

B - ACTION PHARMACOLOGIQUE DU MEDICAMENT

I) Le Sulfamide

C'est un dérivé nouveau de la Benzothiadiazine ayant pour formule (Thia 2 pentène 4 yl) - 3 dioxo -I - I chloro 6 sulfamoyl -7 benzothiadiazine I - 2 - 4.

Action pharmacologique générale

Absorbé rapidement après administration d'une dose orale unique , la concentration sanguine maxima est atteinte en l'espace de 1 à 3 heures. Son action, qui est proche de celle des autres dérivés de la benzothiadiazine, est caractérisée par une action sur l'élémination sodée supérieure à celle de la benzothiazide, tandis que l'élémination potassique est moindre. Il est également inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Son action sur l'élémination de l'eau et des électrolytes se fait par blocage de la réabsorption au niveau du tube rénal proximal. Son mode d'action est donc voisin de celui des diurétiques mercuriels. Le blocage de la réabsorption de sodium est suivie, selon le principe de l'électroneutralité urinaire, d'un arrêt correspondant de la réabsorption passive des anions chlore, tandis que la réabsorption des bicarbonates s'accomplit de façon normale . Il se comporte donc comme une véritable pompe sodique où l'expulsion du sodium est couplée à l'entrée endocellulaire du potassium.

Hémodynamiquement , il provoque une baisse moyenne du taux de filtration glomérulaire supérieure à 20% lorsqu'il est administré par voie veineuse. Par voie orale il est caractérisé par son action précoce : l'excrétion de Na et de Cl est augmentée au cours de la 1ère heure, quelle que soit la dose, avec une diminution du volume plasmatique de 0,1 ml et une variation de l'index cardiaque de 0,5 litres/minute.

Sa toxicité chez le rat donne une D.L.50 supérieure à 2g/Kg.

II) L' Aldactone

Le S.C. 9420 synthétisé en 1959 par KAGAWA et CELLA , après le S.C. 5233 et le S.C. 8109, autres spirolactones de la même série, est un antialdostérone caractérisé par la fixation en 7 d'un groupement thioacétylé : c'est un 3- (3- ceto 7 alpha acethylthio 17 bêta hydroxy - 4 - androstène 17 gamma - yl) propionique acide gamma lactone.

Action pharmacologique

Précisons d'abord que la spirolactone ne possède aucune action progestative, oestrogénique, androgénique, et qu'elle ne modifie en rien les fonctions surrénales et pituitaires car l'excrétion des 17 céstostéroïdes reste inchangée : il n'y a donc plus d'action "cortisone like". Sa caractéristique essentielle est de s'opposer aux effets métaboliques de l'aldostérone : c'est un antagoniste compétitif de l'aldostérone , un inhibiteur périphérique des minéralo-corticoïdes. C'est à dire qu'elle a

sur le rapport Na/K urinaire l'effet inverse de celui de l'aldostérone et qu'elle s'oppose à la rétention de sodium et à la fuite potassique qu'on observe au cours des états d'hyperaldostéronismes. Son action est à la fois rénale et périphérique :

I)- Action diurétique

Elle a une telle action au niveau du tubule distal bien que ce ne soit pas à proprement parler un diurétique : l'élévation de la diurèse hydrique n'est que secondaire à l'excrétion de sel, celle-ci constituant l'effet essentiel. Ceci explique que la diurèse n'apparaît souvent que plusieurs jours après la natriurie. En outre, elle régularise le taux du potassium sanguin dans la mesure où celui-ci est abaissé par le dérivé thiazique ; elle élève enfin de façon sensible le rapport Na/K urinaire.

2)- Action spécifiquement hypotensive

La caractéristique de l'adactone, comme celles des autres spirolactones, est qu'elle n'agit qu'en présence d'un excès d'aldostérone. Elle ne peut donc abaisser la T.A. d'un sujet normal (ni celle d'un hypertendu qui, paradoxalement, serait soumis à un régime hypersalé, puisque ce régime aurait pour effet d'inhiber la sécrétion d'aldostérone).

Nous rappelons que son action hypotensive s'exerce à 3 niveaux :

- action périphérique sur la réactivité vasculaire ,
- action métabolique sur le couple Rénine-angiotensine-aldostérone et sur l'hyperaldostéronisme secondaire au traitement thiazique.

LE TRAITEMENT DIURETIQUE DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE PAR
L'ASSOCIATION ALDACTONE MICRONISEE-BENZTHIAZIDE

Matériel d'étude	p.40
Protocole d'expérimentation	p.41
Tableau récapitulatif	p.43
Résultats tensionnels.....	p.45
Résultats biologiques.....	p.47
Résultats sur les troubles viscéraux.....	p.48
Tolérance - Discussion	p.51
Indication - Contre-indication -Conclusion..	p.52
Observations et Diagrammes	p.54
Résumé - Conclusions	p.61

CHAPITRE IV

NOTRE EXPERIMENTATION

Notre expérimentation clinique de l'ALDACTAZINE a été effectuée dans le service du Professeur GONIN à l'hôpital de l'Antiquaille et a porté sur 37 malades, hospitalisés ou ambulatoires.

I - Matériel d'étude

Le lot de nos malades comprenait:

19 hommes soit 51%

18 femmes soit 49%

4	d'entre eux avaient moins de 40 ans
7	" " " entre 40 et 50 ans
11	" " " " 50 et 60 ans
14	" " " " 60 et 70 ans
1	" " " plus de 70 ans .

Age moyen des Hommes : 53 ans

Age moyen des Femmes : 58 ans.

Notre étude a porté sur :

35 hypertensions essentielles

2 hypertensions symptomatiques
d'origine rénale.

II - Protocole

Rappelons que chaque comprimé d'Aldactazine contient :

Aldactone micronisée	25 mg
Benzthiazide	15 mg

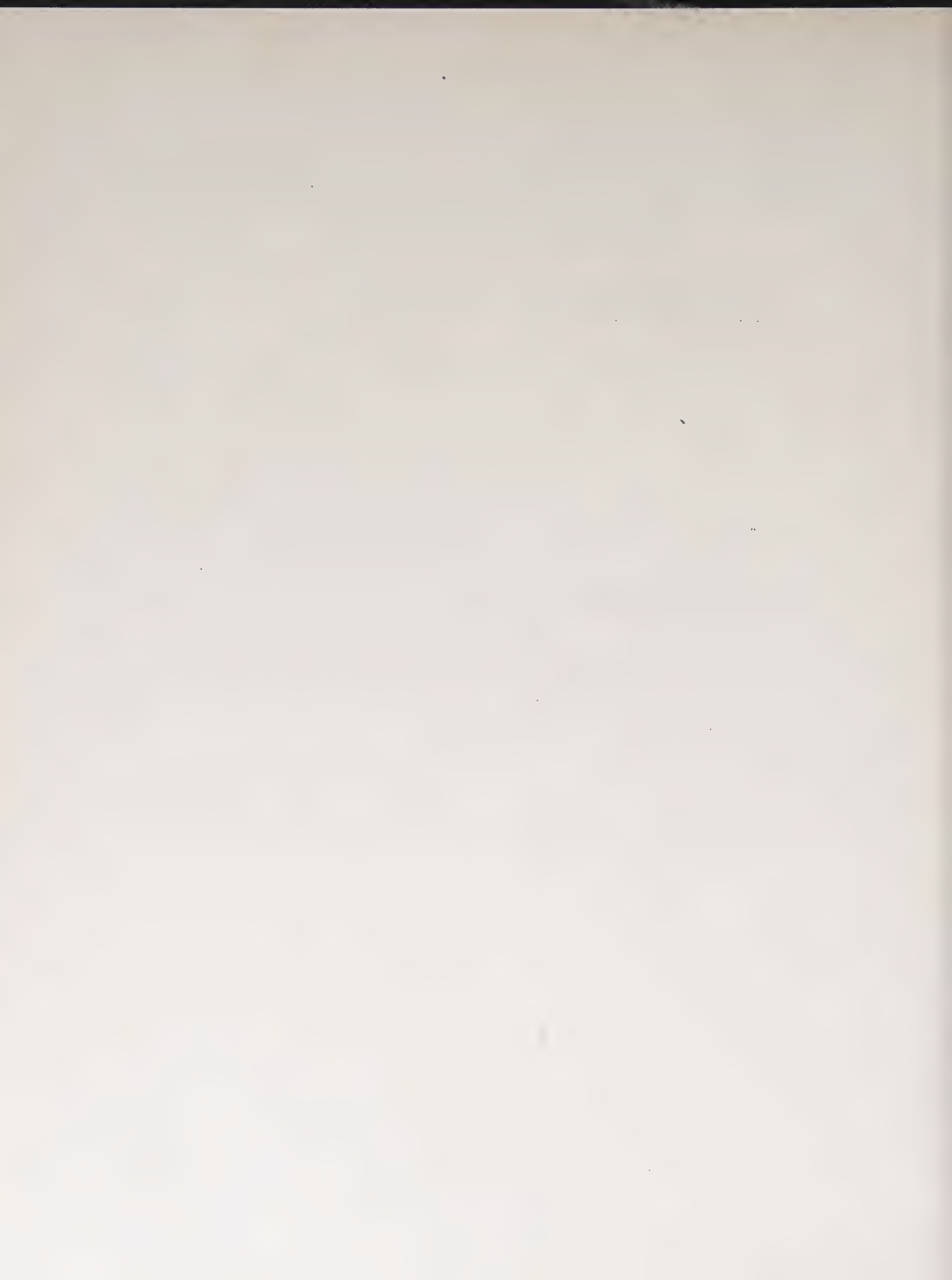
La Posologie a été variable et adaptée à chaque malade suivant les résultats obtenus. Elle a varié entre 1 et 2 comprimés (aucune posologie à 3 comprimés n'a été maintenue plus de quelques jours).

Mode d'administration : en traitement continu.

Durée moyenne du traitement : 4 mois et 5 jours.

Traitement associé : aucun autre hypotenseur n'a été prescrit simultanément.

Régime associé : dans tous les cas un régime sans sel a été institué chez les malades hospitalisés (1 à 3g de sodium par jour suivant la sévérité de la maladie) mais il est impossible d'affirmer qu'il ait été suivi par tous les malades en traitement ambulatoire.



RESULTATS TENSIONNELS

(Seules figurent ici
les T.A. en position
couché)

<u>Observation</u>	<u>Age</u>	<u>Contexte</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u> (mois)	<u>T.A.</u> (avant)	<u>T.A.</u> (après)
I Mme V.	47	Obésité	2-I	10	23/13	15/8
2 Mr D.	61	Obésité	2-I	8	17/11	13/8
3 Mr R.	36	Obésité	1,5	4	14/9,5	15,5/9,5
4 Mme R.	73	Athérosclérose	2	9	26/15	22/11
5 Mr P.	38	H.V.G.++	2	2	16/10	17/12
6 Mme R.	52	/	2	6	20/12	16,5/9
7 Mme T.	52	Athérosclérose	2	7	23/12	18/10
8 Mr O.	61	Athérome	3	1	23/14	20,5/10
9 Mr Q.	60	{ Origine rénale	2	2	20/11	18/12
10 Mr B.	59	H.V.G.+	2-I	6	19/12	15/8
11 Mr T.	26	/	2	3	19/10	19/10
12 Mr G.	49	H.V.G.+	2-I	3	22/12	13/8
13 Mme J.	68	Angor	2-I	2	19/9	16/8
14 Mme P.	58	{ Obésité goître	1	5	16/9	15/8
15 Mme R.	68	Diabète	1	2	18/9,5	14/8
16 Mr R.	60	Sévérité	2	6	22/14	22/13
17 Mme J.	57	/	1	4	24/14	22/13



<u>Observation</u>	<u>Age</u>	<u>Contexte</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u> (mois)	<u>T.A.</u> (avant)	<u>T.A.</u> (après)
8 Mr O.	55	/	2	2	23/12	18/12
9 Mr G.	48	Obésité	2-I	7	18/12,5	16/10
10 Mr B.	59	Athérome	2	5	20,5/13	18/10
11 Mme G.	49	/	I	7	17/11	16/9
12 Mme V.	64	I.M.	2-I	6	18,5/12	16/10
13 Mme T.	54	(Obésité H.thyroïdite)	2-I	1	16,5/9	13/7
14 Mme T.	50	/	I	4	16/9,5	14/8
15 Mr M.	61	Diabète	I-2	3	27/12	24/12
16 Mme G.	37	/	2-I	2	17,5/12,5	15/8
17 Mr C.	64	I.C.	2	4	21/9	15,5/9
18 Mr T.	61	I.V.G.	2	4	23/13	18/11
19 Mme M.	68	H.V.G.	I	2	16/8	14/7
20 Mme B.	54	H.V.G.	2	1/2	25/14	19/11
21 Mr G.	40	/	2-I	2	18,5/11	16,5/9
22 Mr C.	54	Athérome	2	4	20/11	21/11
23 Mme A.	67	/	2	3	17,5/11	16,5/8,5
24 Mr C.	42	H.V.G.	I-2	3	15/9	15/9
25 Mr G.	69	H.V.G.+	I-2	4	16/9	15/8
26 Mme M.	63	/	I	4	17/9	15/8
27 Mr P.	48	H.V.G.++	I	2	15/9	13/7

LES R E S U L T A T S

A - Sur les chiffres tensionnels

	Position couché 	Position debout
Moyenne des tensions systoliques avant traitement	19,4	19
Moyenne des tensions diastoliques " "	11,2	10,6
Moyenne des tensions systoliques après traitement	16,7	16,1
Moyenne des tensions diastoliques " "	9,5	9

Efficacité moyenne sur la T.A. systolique en position couché :

3 échecs complets la T.A. étant remontée sous traitement

3 échecs la T.A. étant restée stationnaire

27 malades ont présenté une chute de T.A. inférieure ou égale à 5 cm

4 " " " " " " supérieure à 5 cm.

Taux d'activité :	inactivité :	16,2 %
	activité moyenne :	73 %
	forte activité :	10,8 %



Efficacité moyenne sur la T.A. diastolique en position couché :

2 échecs complets : chiffres supérieurs
 7 échecs : chiffres inchangés
 22 malades ont présenté une chute inférieure ou égale à 3 cm
 6 malades ont présenté une chute supérieure à 3 cm

Taux d'activité :	inactivité :	24,3 %
	activité moyenne :	59,5 %
	activité forte :	16,2 %

En position debout la T.A. n'a été prise avant, et après traitement que chez 21 malades. Résultats :

a) T.A. systolique	4 cas d'inefficacité soit: 19 %
	13 cas d'efficacité moyenne: 62 %
	4 cas de forte activité : 19 %
b) T.A. diastolique	3 cas d'inefficacité soit: 14,3%
	16 cas d'efficacité moyenne: 76,2%
	2 cas de forte efficacité: 9,5%

Taux moyens d'activité

Inefficacité	18,5 %
Efficacité moyenne	67,7 %
Efficacité forte	13,8 %

Conclusion

L' Aldactazine paraît plus active sur la T.A. systolique en position couché (84% d'activité) et diastolique en position debout (86% d'activité)/ Le taux moyen d'efficacité (81,5%) se situe à la limite supérieure des taux moyens d'efficacité tensionnelle observés dans le traitement de l'hypertension.

Remarques

Nous ne croyons pas indispensable de donner le détail des courbes tensionnelles ; les malades étant pour la plupart des consultants ces courbes présentent des irrégularités inhérentes au traitement ambulatoire (écarts de régime le plus souvent). Nous jugeons ainsi des résultats d'un traitement de 4 mois, donc des résultats durables (81,5%) ; nous avons conclu à l'inefficacité dans le cas de résultats transitoires (10% dans notre statistique).

Enfin nous ferons remarquer que l'efficacité du traitement est proportionnelle à la sévérité initiale de la maladie hypertensive, mais sans qu'il soit possible d'établir de corrélation certaine.

B - Résultats sur les électrolytes

I) Potassium plasmatique.

17 dosages ont été faits en cours de traitement:	moyenne :	3,93 m.e.q.
24 dosages ont été faits en fin de traitement :	" :	4,24 m.e.q.
8 malades ont eu un dosage - avant traitement :	" :	4,02 m.e.q.
- après traitement :	" :	4,38 m.e.q.

2 cas d'hypokaliémie seulement ont été notés: n° 1 et 30 (voir plus loin).

2) Sodium plasmatique

16 dosages ont été faits en cours de traitement : moyenne : 137 m.e.q.

16 dosages ont été faits en fin de traitement : " : 136 m.e.q.

8 malades ont eu un dosage - avant traitement : " : 138 m.e.q.

- après traitement : " : 134 m.e.q.

3) Urée sanguine

14 dosages ont été faits en cours de traitement : moyenne : 0,41 g.

7 dosages ont été faits au début du traitement : " : 0,40 g.

15 dosages ont été faits en fin de traitement : " : 0,46 g.

Deux cas d'élévation importante ont été notés :

- n° 9 : élévation à 1,25 au 2ème mois du traitement que l'on interromp : une insuffisance rénale n'avait pu être authentifiée à temps.

- n° 30 : élévation à 0,94 restée inexpliquée (voir plus loin)

C - Résultats sur les troubles viscéraux

A noter qu'aucun de nos malades ne présentait de tableau d'hypertension maligne à forme polyviscérale. Tous nos sujets étaient atteints d'³ H.T.A. essentielle sauf deux : n°9 (hydronéphrose) et n°32 (sténose de l'artère rénale). L' H.T.A. était de découverte récente chez 12 malades (2, 3, 4, 10, 1, 13, 15, 20, 23, 28, 29) ; elle était de découverte ancienne (plus de 3 ans) chez les vingt autres, dont 18 avaient reçu un traitement antérieur, le plus souvent à base de salifurétiques. Notons enfin la coexistence de signes d'athérosclérose chez 8 sujets :

- 5 coronariens (n° 7, 8, 13, 14, et 32)
- 3 localisations cérébrales (n° 2, 4, et 32)
- 2 localisations aux artères des membres inférieurs (n°7 et 20)

1) Sur les signes fonctionnels de l'hypertension

- Les vertiges étaient le signe le plus souvent noté avant traitement. Ils ont été améliorés chez la plupart (25 malades) et ont disparu complètement chez 2 sujets (n°8 et 37)
- Les céphalées notées avant traitement de façon certaine chez 5 malades ont disparu dans 2 cas (n°1 et 34) et ont été améliorées chez les 3 autres (n° 4, 24, 33)
- La dyspnée enfin a été améliorée dans les 3 cas où elle était notée (n° 8, 10 et 27).

2) Sur la chute de poids

Chez les malades hospitalisés elle a le plus souvent accompagné l'effet diurétique. Nous citerons comme la plus significative l'observ. n°23 qui, en l'espace de 10 jours perdit 7 kilogs passant de 100 kgs (obésité) à 93, avec un traitement de 1 puis 2 comprimés par jour d'aldactazine, la T.A. passant au cours de la même période de 16,5 à 14.

3) Sur le fond d'oeil

Nous avons pu pratiquer cet examen, au cours et après traitement, chez 15 de nos malades. Dans 7 cas nous avons noté une diminution notable de la T.A.C.R., dans 4 cas elle est restée inchangée, dans 4 cas enfin elle est au contraire remontée.

4) Sur le rein

Il n'a malheureusement pas été possible de faire systématiquement des bilans rénaux à nos malades et nous ne disposons pas de résultats assez nombreux pour tirer une conclusion valable.

5) Sur le retentissement cardiaque de l'hypertension

Nous comptions initialement 18 sujets présentant un retentissement cardiaque prouvé par l'E.C.G. et la radiographie (rapport cardio-thoracique). Ce retentissement était important dans 5 cas (n° 2, 8, 9, 25, 32) avec signes d'I.V.G. et d'H.V.G. radio-électrique importante. Dans les 13 autres cas il était plus discret et seulement décelé sur l'E.C.G. . Nous avons pu effectuer 12 contrôles E.C.G. avant et après traitement, que nous avons consigné dans le tableau suivant :

n° d'observation	Axe		Indice White-Boor		Indice Sokolov	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
3	30	40			22	25
7	40	30			32	33
10	20	20	28	13		
20	40	50			35	32
21	15	30	Pas d'H.V.G.			
24	75	60	Pas d'H.V.G.			
25	60	60	Pas d'I.V.G.			
26	75	80			22	30
27	20	20			32	30
28	20	30			49	35
31	30	30			39	28

T O L E R A N C E - D I S C U S S I O N - I N D I C A T I O N S

La tolérance de l'Aldactazine a été bonne chez la majorité de nos hypertendus, tant du point de vue clinique que biologique :

- aucun cas d'intolérance cutanée n'a été notée
- deux cas d'intolérance digestive sont cependant à signaler
 - n° 3: nausées ayant rétrocedé spontanément
 - n° 16: diarrhée que l'on serait plutôt tenté d'attribuer à l'élévation de l'azotémie observée au 6ème mois.
- six cas de "crampes" des membres inférieurs : observations n° 2, 6, 7, 9, 20, et 30. Dans un cas seulement on a pu incriminer une hypokaliémie franche (n° 20). Dans 4 cas les crampes ont été passagères, cédant à la diminution de la posologie ou à l'administration de CPK (n° 2, 6, 9, et 20). Elles n'ont persisté que chez deux malades:
 - n° 7 sans troubles électrolytiques
 - n° 31 motivant ici le passage à un autre hypotenseur.
- L'asthénie n'a jamais été importante et n'a jamais nécessité l'arrêt du traitement. Aucun cas d'hypotension orthostatique n'a été noté.

Notre discussion portera surtout sur les 18,5% d'échecs "manométriques" de l'Aldactazine. On les explique difficilement lorsqu'ils surviennent

après réussite de la réserpine, des chlorothiazide ou de l'hydrochlorothiazide. Cependant on trouve des causes pouvant l'expliquer dans certains cas:

- . N° 9: H.T.A. par néphropathie unilatérale avec triple retentissement viscéral, oculaire, cardiaque et rénal, ce dernier limitant les possibilités du traitement diurétique.

- . N°16: H.T.A. essentielle ancienne et sévère avec rétinite, H.V.G. et insuffisance rénale avancée.

- . N°25: H.T.A. essentielle ancienne et sévère avec H.V.G.

- . N°32: H.T.A. par sténose de l'artère rénale chez un grand athéroscléreux.

Les échecs semblent donc tenir surtout à l'ancienneté et à la sévérité de la maladie.

Les Indications et Contre-indications de l'Aldactazine dans l'hypertension artérielle sont celles des autres salidiurétiques. Dans les hypertensions symptomatiques des néphropathies unilatérales, des sténoses de l'artère rénale ou des phéochromocytomes, l'Aldactazine n'a d'intérêt qu'en cas d'échec ou d'impossibilité du traitement étiologique. Dans les hypertensions essentielles, elle peut être utilisée dans tous les cas, mais une contre-indication absolue est à respecter: l'insuffisance rénale sévère objectivée par les épreuves classiques de la valeur fonctionnelle rénale. L'Aldactazine, enfin, comme tous les traitements hypotenseurs, doit être utilisée avec prudence chez les hypertendus âgés et athéroscléreux.

Conclusions sur le meilleur mode d'administration de l'Aldactazine dans l'hypertension artérielle.

Nous pouvons admettre l'administration continue telle que nous l'avons pratiquée le plus souvent.

La posologie doit être accordée au terrain et à la sévérité de la maladie, variant de 1 à 2 comprimés par jour en moyenne suivant l'efficacité (et les données du contrôle électrolytique lorsque celui-ci est possible). Dans le cas d'hypertensions sévères nécessitant de fortes doses, on peut préconiser l'association d' Aldactone simple telle que nous l'avons pratiquée pour certains sujets afin de ne pas dépasser 25 mg de Benthiazide par jour .

OBSERVATIONS

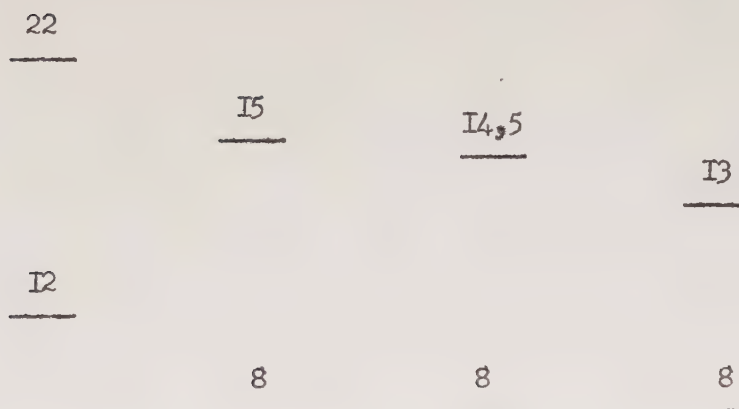
Nous donnons ici quelques indications sur le déroulement du traitement pour quelques observations particulièrement intéressantes.

- N° 1 : H.T.A. sévère ayant présenté une hypokaliémie au début de son traitement mais qui était due en fait au régime amaigrissant que la malade suivait alors pour une obésité. Avec 2c. d'Aldactazine la T.A. s'est abaissée en 10 mois de 23/13 à 15/8.
- N° 2 : Malade ne suivant aucun régime et qui a vu sa T.A. s'abaisser de 4 cm avec la seule administration de 1 c. par jour d'Aldactazine.
- N° 4 : Malade chez laquelle il fut fait un essai de traitement par l'association
- | | |
|----------------|---------------|
| - Aldactone A | : 50 mg/jour |
| - Benzthiazide | : 20 mg/jour. |
- Cette modification des proportions n'entraîna pas de chute supplémentaire de la T.A..
- N° 6 : La même association, dans les mêmes proportions, fut administrée dès le début chez cette malade. La chute tensionnelle fut du même ordre que celles observées avec l'Aldactazine : 4 cm en 6 mois.

- N° 7 : Malade ayant présenté au cours du traitement des crampes musculaires, avec une Kaliémie à 3,9 m.e.q., mais qui étaient dues en fait à une artérite des membres inférieurs.
- N° 9 : H.T.A. d'origine rénale affirmée sur la constatation d'une exclusion du rein D sur les U.I.V.. La pyélographie rétrograde précise que ce rein est le siège d'une hydronéphrose et probablement d'une atrophie du parenchyme. Par ailleurs, insuffisance fonctionnelle du rein G qui amène à contre-indiquer dans l'immédiat la néphrectomie D.
- Avant traitement l'urée est de 0,65 g. Divers hypotenseurs sont pris par le malade. Pour des raisons pratiques on ne peut faire de ionogramme et le malade est mis à l'Aldactazine jusqu'au moment où on lui découvre un taux d'urée à 1,25 (sans que l'on puisse l'attribuer à tel ou tel hypotenseurs pris par le malade). Tout traitement est arrêté, étant donné l'insuffisance rénale; le malade est mis aux sédatifs .
- N° 10 : Ancien ulcéreux ayant remarquablement bien supporté son traitement.
- N° 12 : Chez cet hypertendu à 22/12 un traitement de 3 mois à 2 comprimés a suffi pour lui stabiliser sa T.A. à 13/8 sans aucune modification électrolytique.
- N° 14 : Malade chez laquelle fut essayé un traitement discontinu et à faibles doses (denombreux autres médicaments étant pris pour goître, obésité, phlébite, etc..). On a prescrit 1 comprimé 5 jours par semaine, puis 1 comprimé tous les 2 jours: ces doses ont suffi à lui maintenir une T.A. à 15 (initialement à 18).

- N° 18: Bon résultat du traitement diurétique qui a abaissé de 5 cm une T.A. initialement à 23 en l'espace de 2 mois.
- N° 20: H.T.A. sévère et résistante aux autres hypotenseurs. Avec un traitement à 3 puis 2 comprimés on a réussi à lui stabiliser sa T.A. à 17 (initialement 20,5).
- C'est un des rares cas de traitement à 3 comprimés que nous avons appliqué.
- N° 25: Ce malade présentait en octobre 64 une T.A. à 27/I2 ; il fut mis au mélange Aldactone 50 mg + Benzthiazide 20 mg par jour. En traitement ambulatoire jusqu'en janvier 65, il fut hospitalisé alors pour des crises douloureuses thoraciques d'allure coronarienne ; sa T.A. était alors à 24/I2. Après 6 jours d'hospitalisation sa T.A. descendit jusqu'à 18, réalisant ainsi un abaissement tensionnel total de 9 cm en 3 mois 1/2. Dès son départ de l'hôpital sa T.A. remonta à 24.
- N° 30: Malade hospitalisée avec une T.A. à 26/I5. Le seul repos l'abaisse à 25/I4. La mise au traitement de 2 c./jour l'abaisse à 19/II au 10ème jour d'hospitalisation. Mais la malade ne s'est pas présentée par la suite à la consultation et on ne sait pas si ces résultats se sont maintenus en traitement ambulatoire avec 1 c./jour.
- Remarques Nous n'avons cité que les observations présentant un intérêt particulier. Consultants, pour la plupart, les malades étaient vus en moyenne toutes les 4 semaines. Les irrégularités des courbes tensionnelles, que nous n'avons pas jugé indispensable de reproduire ici, étaient dues le plus souvent à des écarts de régime ou des influences extérieures inhérentes au traitement ambulatoire.

Observation N° 12 : Mr GAR... 49 ans. Sans antécédents autres qu'une albuminurie transitoire il y a 1 an. H.T.A. de découverte récente relativement bien supportée sur le plan fonctionnel, mais retentissement cardiaque net avec H.V.G. radiologique et électrique. T.A.C.R. = 35 - F.O. normal - Albuminurie = 0. Ce malade a suivi pendant tout son traitement un régime peu salé. Voici sa courbe tensionnelle (à noter qu'en fin de traitement le potassium plasmatique est à 4,3 m.e.q. et l'urée à 0,42 g.).



Janvier 1965 : 2 comprimés - Février : Mars - Avril : 1 comprimé

Observation N° 30 : Mme BER... 54 ans. H.T.A. ancienne ayant entraîné un O.A.P. pour lequel la malade est hospitalisée. H.V.G. radiologique et électrique (rapport cardiothoracique = 14,5/27 - Axe = 15° - Sokolov = 32) F.O. : stade I - T.A.C.R. = 80. Cette malade a présenté au 5^{ème} jour de traitement une élévation de l'azotémie et une hypokaliémie restées inexpliquées et qui furent transitoires, disparaissant avec l'élargissement du régime et l'administration de boissons abon-

dantes en raison des grosses chaleurs. Bilan rénal négatif.

<u>26</u>	<u>25</u>	<u>24</u>	<u>22</u>	<u>19</u>
<u>15</u>	<u>14,5</u>	<u>13,5</u>	<u>12</u>	<u>11</u>
Repos	2 comprimés	2 c.	2 c.	2 comprimés
<u>21 mai 64</u>	<u>27 mai</u>	<u>2 juin</u>	<u>4 juin</u>	<u>6 juin</u> (consultation)
Diurèse:	500	1.200	1.800	500
Poids :	64,6	63,5		

Observations non retenues dans notre statistique : il s'agit de malades hospitalisés quelques jours pour un bilan qui ne se sont pas présentés par la suite à notre consultation :

Mme DIE... 76 ans - Bilan négatif

<u>23</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>16</u>	<u>13</u>
<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>9</u>	<u>7</u>

	Repos	2 c.	2 c.	I c.	
	<u>9 mai 64</u>	<u>13 mai</u>	<u>15 mai</u>	<u>18 mai</u>	<u>27 mai</u>
Poids :	49,5				48,6
Potassium:	4,2	4		4	

Mme CHA... 72 ans ; Athérosclérose - H.V.G. + I.V.G.

<u>21</u>			
	<u>20</u>		
		<u>19</u>	
			<u>15,5</u>
<u>11</u>		<u>11</u>	
	<u>10</u>		
			<u>8</u>

	Repos	Repos	2 c.	I c.
	<u>3 avril 64</u>	<u>8 avril</u>	<u>15 avril</u>	<u>23 avril</u>
Diurèse;	300	1.000		1.200.
Poids :	58	54		52,4
Potassium:	4,05			5
Urée :	0,20			0,33

Mme ROU... 64 ans . Athérosclérose - H.V.G. - Angor - R.M. - I.M.

<u>22</u>	<u>22,5</u>			
		<u>19,5</u>	<u>18</u>	
				<u>16,5</u>
<u>12,5</u>	<u>12</u>			
		<u>10</u>	<u>10,5</u>	<u>10</u>
2 c.	2 c.	2 c.	I c.	
<u>7 avril 64</u>	<u>8 avril</u>	<u>11 avril</u>	<u>13 avril</u>	<u>27 avril</u>
Potassium :	4,5	4,15	3,9	
Urée :	0,38	0,40	0,40	

Mme GORG... 61 ans . Obésité - Diabète.

<u>17</u>	<u>17</u>			
		<u>15</u>		
			<u>13</u>	<u>14,5</u>
<u>10</u>	<u>10</u>			
		<u>8</u>		<u>9,5</u>
			<u>7</u>	
Repos	Repos	2 c.	I c.	
<u>16 mars 64</u>	<u>17 mars</u>	<u>31 mars</u>	<u>13 avril</u>	<u>16 avril</u>
Diurèse :	1.800	1.800	1.700	1.500
Poids :	92,7	90,9	87	86,5
Potassium:	3,9		3,8	3,05
Urée :	0,23		0,47	0,49

R E S U M E

Après un bref rappel historique de nos connaissances sur l'hypertension artérielle et les moyens de la traiter, nous avons donné un large développement à l'exposé de nombreuses données expérimentales récentes qui jettent une lumière sur la pathogénie de l' H.T.A. essentielle et permettent d'envisager la perspective d'un traitement étiologique et non plus seulement symptomatique. Ces données sont au nombre de trois :

. le rôle primordial d'une surcharge en sel dont le métabolisme est perturbé chez l'hypertendu, et qui reste le fondement de toute thérapeutique.

. la notion de "réactivité cellulaire" de la musculature lisse des vaisseaux vis-à-vis des stimulations sympathiques qui permet d'envisager une action directe, et non plus seulement hémodynamique, de cette surcharge sodée.

. et enfin, le rôle du couple rénine-angiotensine - aldostérone, et la notion d'hyperaldostéronisme pouvant être à l'origine de cette surcharge sodée et par conséquent à l'origine de la maladie hypertensive , sans exclure toutefois la possibilité d'un déficit en un facteur rénal hypotenseur préconisé par certains auteurs .

Nous avons ensuite présenté un nouvel hypotenseur répondant à ces critères pathogéniques, l'Aldactazine . Après avoir envisagé son action pharmacologique et les publications dont il fut l'objet dans le domaine que l'hypertension ou dans d'autres domaines , nous avons exposé les résultats de son expérimentation sur trente sept malades hypertendus du service de cardiologie du Professeur GONIN.

C O N C L U S I O N S

Une étude approfondie des données expérimentales récentes concernant la pathogénie de l'hypertension artérielle essentielle nous a permis de conclure que la surcharge sodée observée de façon constante agit non seulement en accroissant le volume des liquides extra-cellulaires mais probablement aussi en modifiant le tonus et la "réactivité cellulaire" des muscles lisses des parois vasculaires aux stimulations sympathiques.

Quant à l'hyperaldostéronisme nous n'avons pu nous prononcer sur sa permanence absolue à la phase initiale d'une hypertension ~~essen-~~tielle. Par contre, il semble jouer un rôle capital dans l'évolution de la maladie. Il contribue à son entretien et à son aggravation. Nous avons admis que l'hypersécrétion d'aldostérone est étroitement liée à celle du couple Rénine - Angiotensine.

La suppression de la surcharge sodée restant l'élément de base de toute thérapeutique de l'hypertension, il nous a paru logique de lui adjoindre une médication visant à lutter contre l'hyperaldostéronisme, envisageant ainsi la perspective d'un traitement étio-pathogénique et non plus seulement symptomatique. C'est pourquoi nous avons rapporté 37 observations d'hypertendus traités à l'ALDACTAZINE. L'efficacité du médicament jugée sur la chute des chiffres manométriques et sur la remarquable stabilité des constantes biologiques, jointe à sa bonne tolérance fonctionnelle, nous permet de préconiser son utilisation dans le traitement au

long cours de toute hypertension essentielle non compliquée d'insuffisance rénale grave.

Le Président de la Thèse :
Professeur GONIN

VU et permis d'imprimer
LYON, le 17 Juin 1965

VU, le Doyen :
Pour le Doyen
1^{er} Assesseur ,
M. LEVRAT

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

Elle est limitée aux textes lus les plus récents.

Nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter à la bibliographie d' A. FROMENT (Thèse Lyon 1964 n° II9) pour tout ce qui concerne le rôle du sel dans l' H.T.A. ainsi que les hypertensions expérimentales par surcharge en D.O.C.A., bibliographie que nous n'avons pas reproduite ici.

Enfin, toutes les références concernant la Spirolactone et antérieures à 1961 seront trouvées dans "Colloque sur la Spironolactone" (Congrès d' Evian Juin 1962, BAILLIERE édit.)

ALBEAUX (M.) :

Excrétion urinaire de l'Aldostérone dans l'hypertension artérielle essentielle.

Société d'Endocrinologie du 4 mai 1961.

AMBARD et BEAUJARD (F.):

Causes de l'hypertension artérielle.

Arch. Gen. Med. (1904), 520.

BADOUAL (R.) :

Les nouveaux hypotenseurs.

Vie Med. (mai 1963) n° spécial p. 83.

BERNARD (E.), LEVINE (M.D.):

Serum sodium and potassium in essential hypertension.

Circulation (1961) 24 , 24 .

BIRON (P.) :

Angiotensine, hypertension et oedèmes.

Soc. d'Endoc. Paris - séance du 30 avril 1964.

BOHR (D.F.), GOULET (P.L.):

Rôle des électrolytes dans le mécanisme contractile de la musculature lisse vasculaire.

The American J. of Cardiol. (octobre 1961) 8 , 4 , p. 549-551.

BRETTE(R.), PASQUIER (J.), MESTRALLET (G.), OLIVIER (L.):

Intérêt de l'association d'une certaine dose de spiro lactone
à un diurétique sulfamidé dans le traitement du syndrome
oedémateux des cirrhoses ascitiques.
Sem. des Hôpit. (1964) I pp. 34-40.

BRUN (J.) :

Le traitement de l'hypertension essentielle.
Cahiers Med. Lyon (Février 1963).

BUMPUS (F.M.):

Angiotensine , hormone rénale hypertensive.
Circulation research (1961) 9 , 7, 62.

CAREY (L.C.), ELLISON (E.H.) :

Hyperaldostéronisme primaire et hypertension artérielle.
Arch. Surg. (1961), 6 , 888-903.

CHARMOT (G.), ANDRE (L.J.) :

Note préliminaire sur le traitement de l'hypertension arté-
rielle par l'administration de spiro lactone.
Marseille Médical (1964), 7 , 8, 558.

CLEMENT (G.) :

Thèse Lyon 1964

COLLOQUE SUR LA SPIRONOLACTONE : Evian 1962 , Baillières edit.

CONN (J.W.) :

Aldostéronisme primaire et hypertension avec hyperaldosté-
ronisme secondaire.
Arch. Int. Med. (1961), 6 , pp. 813-828.

CONN (J.W.) :

Evolution of primary aldosteronism as a highly specific
clinical entity.
J.A.M.A. (1960), 172 , p. 1650-53.

COPE (C.I.), HARWOOD (M), PEARSON (J.) :

La sécrétion d'Aldostérone dans la maladie hypertensive.
Britisch. Med. J. (1962) 5279 , 659-665.

COTTER (P.T.), WELLER (J.M.), HOOBLER (S.W.):

Effects of an intravenous sodium chlorid load on renal hemo-
dynamics and electrolyte excretion in essential hypertension.
Circulation (1959), 19 , 355.

CRANSTON (W.I.) :

The effects of spironolactone and chlortalidone on arterial
pressure.
The Lancet (Juin 1962) p. 1161.

DAHL (L.), SMILAY , SILVER , SPARAGEN :

Evidence for a prolonged biological half-life of Na 22 in patients with hypertension.

Circulation research (1962), 10 , 313.

DAHL (L.K.) :

Rôle possible de la consommation chronique excessive de sel dans la pathogénie de l'H.T.A. essentielle.

The American Journal of Card., 8 , 571 , (1961)

DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.J.):

Rapports entre rénine, angiotensine, aldostérone.

Circulation research , II , 171, (1962).

DELAHAYE (J.P.), APPEAU, DESCOURS, GONIN :

Essai d'un nouveau dérivé de la benzothiazine, le benzthiazide. Revue Lyon Med. (dec. 1962).

DEROT (M.), GUEDON (J.) :

Les H.T.A. avec hypokaliémie.

La Presse Médicale n°1 (Janvier 1962) p.4-7.

DOLE (V.P.), DAHL (L.K.):

Dietary treatment of hypertension .

J. Clin. Invest. (1950), 19 , 1189.

DOLLERY (C.T.):

Hypertension maligne et hypokaliémie.

Britisch Med. J. 51 63 (Déc. 1959) p. 1367-71.

DOYLE (A.E.), FRASER (J.R.):

Réactivité vasculaire dans l'H.T.A.

Circulation research 9 755 (1961).

DUCOMMUN (P.), DUCOMMUN (S.):

Etude expérimentale des actions antagonistes d'une spiro-lactone et de la D.O.C.A.

Schweiz Med. Wchr. N°22 , p.607.

DUCROT (H.) :

Action de la rénine et de l'angiotensine sur le fonctionnement du rein.

Actualités de l'Hôpital Necker. Clinique des maladies métaboliques Pr Hamburger. An. dans Journal de Med. de Lyon n° 1055 (nov.1964) p. 2024.

EHRlich (E.N.):

Aldosteronism and hypertension.

Med. Clin. North. Amer. 47 , 41 , (1963).

FARELLI (G.I.):

Regulation of aldosterone secretion.

Physiol. Rev. 38 , 709-728 , (1958).

FELIX (H.) :

Intérêt thérapeutique d'une association salidiurétique -
spironolactone.
Vie Med. 45 (Sept. 1964) p.1099.

FREED (S.C.) :

Rôle du potassium et du sodium dans la régulation de la T.A.
The Amer. Jour. of Card. (nov 1961)p. 737-740.

FRIEDEN (J.), STAMLER (J.):

Effect of chronic salt depletion on blood pressure of renal
hypertensive dogs.
Am. J. Phys. (1952) 168 , 500.

FRIEDMAN (S.M.) :

Gradient de sodium, tonus des muscles lisses, et régulation
de la T.A.
Circul. research 7 , 44, (1959).

FRIEDMAN (S.M.), FRIEDMAN (C.L.):

Echanges de sodium et de potassium et résistances vasculaires
périphériques.
The American Journal of Card. 8 , 564, (1961).

FRITEL (D.):

Etude du mécanisme d'action des dérivés thiaziques dans
l'H.T.A. Rôle de l'hypokaliémie.
Rev. F. d'Et. Cl. et Bio.(1961) 6 , 560-73.

FRITEL (D.) :

Le traitement de l'H.T.A. commune.
Rev. Prat. XIII -33 p. 3999.

FROMENT (A.) :

Les H.T.A. expérimentales par surcharge en sel et en D.O.C.A.
chez le rat.
Thèse Lyon (1964) n°119.

FUCHS :

The pharmacology and clinical use of diuretics in the treat-
ment of hypertension.
Am. J. Cardiology (1962), 9 , 825.

GARST (J.B.), SHUMWAY (M.P.):

L' Aldostéronurie dans l' H.T.A. essentielle.
The J. of clinical endoc. and metab.(oct.1960)p. 1357-59

GAUNT (R.) :

Aldosterone and hypertension.
Arch. Int. of pharmacodyn. (1957), 110 , 114.

GENEST (J.), BIRON (P.) :

Hormones surrénales dans l'H.T.A. humaine et leurs rapports avec l'angiotensine.
Circul. research (1961), 9 , 775.

GENEST (J.), LEMIEUX (G.) :

Human arterial hypertension. A state of mild chronic hyperaldosteronism.
Science 123 (1956) p. 503-505.

GENEST (J.), KOIW (E.) :

Study of a large steroid spectrum in normal subjects and hypertensive patients.
Acta endoc. 35 , 413, (1960)

GENEST (J.), BIRON (P.):

Etude sur la pathogénie de l'H.T.A.
Annales of Int. Med. 55, I, (1961), p. 12-28.

GEORGOPOULOS (A.) :

Spirolactone in hypertensive patients.
Arch. of Int. Med. (1961), 108 , 3, 389.

GIFFORS (R.W.) :

Effets des diurétiques thiaziques sur le volume plasmatique, les électrolytes, et l'adostéronurie dans l'H.T.A.
Circulation 24 II97, (1961).

GILL (J.R.), GEORGES (J.M.):

Hyperaldosteronisme et natriurie à la suite d'un traitement pour H.T.A. maligne.
Semaine des Hôpitaux N°67 (nov.1964) p.278.

GORDON (D.B.) :

Considérations sur la réactivité vasculaire de fragments isolés d'aorte.
The American J. of Card. (1961), 8 , 557.

GOLDBLATT (H.) :

The renal origine of hypertension.
Rev. Phys.(1947) 27 , 120-165.

GROLLMAN (A.) :

Sodium restriction in the diet for hypertension.
J.A.M.A. 129, 8 , (1945).

GROLLMAN (A.) :

Rôle du sel chez l'homme sain et chez le malade.
The amer. J. of Card. (1961), p.593, 8 .

GROSS (F.) :

Renal and extra renal action of aldosterone.
Experientia (1961), 17 , p.57-64.

GROSS (F.) :

Contribution à la pharmacologie de l'angiotensine.
Circulation 25 , I93 , (I962).

GUILLEMAN (P.) :

Les nouveaux médicaments hypotenseurs , leurs indications thérapeutiques. Rev. Prat., T.I4 , n°24, P.3049-55.

GUILLEMAN (P.) :

L'Aldostérone ; les syndromes d'hyperaldostéronisme.
Rev. Prat. XIII (I963) p. 2825.

GUILLEMAN (P.) :

Traitement des états d'hyperaldostéronisme. Indications thérapeutiques des spiro-lactones.
Rev. Prat. XIII , (I963) p. 296I.

HELMER (O.M.) :

Présence de rénine dans le plasma des hypertendus.
Circulation 25 , I68, (I962).

HIMBERT (J.) :

Traitement hygiéno-diététique de l'H.T.A.
Rev. Prat. (I960), T.X , I49.

HOLLANDER (W.) :

Action hypotensive des diurétiques sulfamidés et des spiro-lactones.
Symposium Int. sur les diurétiques. Munich I959.

HOLLANDER (W.) :

The excretion of salt in hypertensive individuals and during chronic drug therapy.
Research Clinical Proceedings (I954), 2 , 70.

HOLLANDER (W.) :

Aldosterone Antagonists in arterial hypertension.
Heart Bulletin I2 , (nov I963), I08-III.

JOHNSTON (L.C.) :

Traitement de l'H.T.A. par les diurétiques. III Chlorthalidone seule et en combinaison avec la spiro-lactone.
The Amer. J.- An. dans Semaine des Hôp. 40, 56,42, (I964)p.226I.

KEMPNER (W.) :

Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet.
North Carolina Med. J. (I944), 5 , I25.

KIRKENDALL (W.M.)

L'hypokaliémie dans le diagnostic de l'H.T.A.
An. Presse Med. n° 43 (oct.I964) p. 2544.

KLEPPING (J.), CABANNE (F.) :

Influence des spirolactones sur les manifestations de l'H.T.A. expérimentale.

Ann. dans J. de Med. de Lyon n°1004 (fev.1962)p.213-228.

KLEPPING (Cl), BENOTT (J.P.):

Notes préliminaires concernant l'association médicamenteuse d'un diurétique sulfamidé et d'une spirolactone dans le traitement de l'H.T.A. permanente.

Lyon Medical CCXII (1964) p.1145.

KISSEL (P.):

Résultats de l'expérimentation d'une association aldactone micronisée-benzthiazide dans le traitement des oedèmes.

Soc. de Med. Nancy (13 février 1963).

KOLETSKY (S.):

Pathogénie de l'H.T.A. expérimentale par le sel .

The Amer. J. of Card. (1961), 8 , 576.

LAAS (H.) :

A propos de l'activité antihypertensive de substances agissant sur les électrolytes.

Klinische W C H (1963), 41 , p. 961-67.

LABADIE (P.) :

Aperçus physiopathologiques nouveaux sur l'H.T.A.

Rev. Prat. T.IX p.1219.

LAGRUE (G.), MEYER (P.):

Influence des diurétiques sur l'H.T.A. du lapin par sténose des artères rénales.

Centre de rech. Hôp. Broussais.

LARAGH (J.H.) :

Rapports entre sécrétion d'Aldostérone et maladie hypertensive. Circulation research, 9 , 792, (1961).

LARAGH (J.H.), ULICK (S.):

Métabolisme des électrolytes et sécrétion d'aldostérone dans l' H.T.A. bénigne et maligne.

Annals of Int. Med., 53, 259, (1960).

LARAGH (J.H.), CANNON (P.J.) :

La Sécrétion d'aldostérone et les diverses formes de vasculopathies hypertensives.

Ann. of Int. Med. 59 (juillet 1963)

LARAGH (J.H.), ULICK (S.):

Aldostérone secretion and arterial hypertension.

Circulation 20 - II, p. 725-33 (1959).

- LARAGH (J.H.):
Angiotensine, Aldostérone secretion, and electrolyte metabolism in man.
Circulation 25, 203 (1962).
- LASSER (R.P.):
Mécanisme d'action du sodium sur la T.A.
- LAUWERS (P.):
Faut-il traiter toutes les H.T.A.
Presse Med. 73, 6, p. 269.
- LEVINE (B.E.):
Sodium et Potassium sériques dans l'H.T.A. essentielle.
Circulation 24 (juillet 1961), p. 29-33.
- LINQUETTE (M.):
Rôle de l'angiotensine et de l'aldostérone dans la pathogénie de l'H.T.A.
Presse Med. 72, 53, p. 3201-206.
- MACH (R.):
Rénine, angiotensine et aldostérone.
Journal de Med. de Lyon n°1065, (nov. 1964), p. 2024.
- MALLOW (S.):
Effets de l'H.T.A. et du sel sur la réactivité vasculaire.
The American J. of Card., 8, 542, (1961).
- MAURIN - BELAY (B.):
Essai clinique sur l'association médicamenteuse d'un diurétique sulfamidé et d'une spiro lactone.
Inform. Thérap. n°8, (1963), p. 17-22.
- MEMDLOWITZ (M.):
Effets de l'aldostérone sur les électrolytes et sur la réactivité vasculaire à la noradrénaline.
Am. Heart Journal 65, 93, (1963).
- MERIEL (P.):
L'H.T.A. avec hypokaliémie.
Act. Card. et angio. (1963) n°1.
- MEYER (Ph.):
L'hyperaldostéronisme dans l'H.T.A. permanente.
Presse Med. 73, II, (1965), p. 574.
- MIKLOS - NADASDI:
Effect of a steroid spiro lactone after renal ischemia.
Endocrinologie 61, 69, 2, p. 246.
- MOULINIER (B.), TETE (R.), GIRARD (M.):
Etude de l'association d'un salidiurétique et d'une spiro lactone.
Lyon Medical CCXII, p. 1183.

MYASNIKOV (A.L.) :

L' H.T.A. et l'Aldostérone .
Ann. dans Arch. des M. du coeur et des Vaisseaux 54, p.1166.

NADASDI cf. MIKLOS :

Endocrinologie. 61 , 69, 2, p. 246.

PAGE (I), BUMPUS (F.) :

Angiotensin.
Physiol. Rev. 41 p. 520, (1963).

PERERA (G.) :

Disturbance in salt and water in arterial hypertension.
Ann. J. Med. (1946), 1 , 602.

PIOTTI (L.), ROMANI (J.):

L' Aldostéronurie.
Path. Med. Univ. di Pavia, 13 , p.175.

ROMANELLI (R.) :

L' Aldostéronurie dans l'H.T.A.
Folia endocrinol. 13 , 494, (1960).

SAPIRSTEIN (L.A.):

L' H.T.A. du rat par surcharge en sel.
Fed. Proc. (1954), 13 , 126.

SCHMITT (J.), HARTEMANN (P.), KISSEL (P.):

Effets de l'association aldactone micronisée - benzothiazide
dans les cirrhoses ascitiques.
Presse Med. (février 1964), n°6 , p. 327-329.

SCHWARTZ (J.), BLOCH (R.) :

Rénine , angiotensine, aldostérone et H.T.A.
Rev. de Med. (Dec. 1964) p. 1019.

SCHWARTZ (J.), BLOCH (R.): Le dosage de l'aldostérone par la technique de dilution isotopique.

Ann. Endoc. (1964), 25 , p. 113.

SCHWARTZ (J.), BLOCH (R.):

H.T.A. et Aldostérone.
Journées endocrin. de la Pitié. (Juin 1962).

SINGER (B.) :

Aldostérone et H.T.A. expérimentale.
Acta endocrinologica (déc. 1963) p. 505-508.

TCHERDAKOFF (P.), MILLIEZ (P.) :

H.T.A. et hyperaldostéronisme secondaire.
Rev. Prat. XIV , 18, p. 2325.

- TOBIAN (L.) :
Appareil juxta-glomérulaire, rénine, angiotensine.
Circulation 25, 189, (1962).
- TOURNIAIRE (A.), BLUM (J.), GUYOT (R.) :
Effets de l'association spironolactone micronisée - benz-
thiazide sur l'insuffisance cardiaque congestive,
Lyon Médical CCXIII, 1159 (1964).
- TRAVIS (R.):
Aldostéronurie et H.T.A.
Circul. (1961); 24, 3, p. 592.
- TRONCHETTI (F.), ROMANELLI (R.) :
Aldostérone et H.T.A.
Folio endocrinol., 13, 1, (1960).
- VALERIO (V.), ACONE (L.):
Rôle de l'Aldostérone dans l'H.T.A. Contribution à l'effet
hypotenseur des spironolactones.
Terapeutikon, IV, 6, 485.
- WARTER (J.) :
Aldostérone et H.T.A.
Path. et Biol. 9, 13-16, p. 1523.
- WENNING (E.):
Aldostérone et H.T.A.
Circulation 23, p. 168.
- WINER (B.) :
Effects of spiro lactone et benzothiadiazine individually and
combinaison in benign H.T.A.
Circulation 24, 1073, (1961).
- WINER (B.) :
Le métabolisme du sel dans l' H.T.A.
Angiology 14, 64.
- WOOD (J.) :
Réactivité vasculaire à la perfusion d'angiotensine.
Circulation research 9, 768, (1961)
- WOOD (J.) :
Angiotensine et contrôle génétique de l' H.T.A.
Circulation 25, 225, (1962)
- WRONG (M.O.) :
Fréquence de l'hypokaliémie dans l'H.T.A. grave.
Britisch Medical Jouranal, 5, 249, p. 419-21.

non encore publiés :

HOPITAL COCHIN	(Pr LAROCHE)	Aldactazine et hypertension artérielle.
VAL de GRACE	(Dr OUGIER)	

